

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**PERİODONTİTİS VE KORONER ARTER HASTALIĞI
İLİŞKİSİNDE SİSTEMİK İNFLAMATUVAR YÜK**

Başak TEMELLİ
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY

ISPARTA – 2016

KABUL ve ONAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına;

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanlığı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Adı Soyadı: Başak TEMELLİ

Uzmanlık tez savunma tarihi:

Tez adı: Periodontal Hastalık ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisinde Sistemik İnflamatuvar Yük

Tez danışmanı: Prof. Dr. Zuhale YETKİN AY

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Üye: Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Üye: Prof. Dr. Şule BULUT

Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Üye: Prof. Dr. Ercan VAROL

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD

Üye: Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji ABD

Bu uzmanlık tezi, fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukardaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

BEYAN

“Periodontitis ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisinde Sistemik İnflamatuvar Yük” adlı bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarımı ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Başak TEMELLİ

İmza

Danışman

Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY

İmza

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmamın hazırlanmasında deneyim ve birikimlerini esirgemeyen, her konuda desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY'a,

Bölümdeki diğer hocalarım Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU, Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ ve Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na,

Lisans eğitimim boyunca ve sonrasında her zaman desteğini hissettiğim hocam Prof. Dr. Şule BULUT'a,

Periodontolojiye farklı bir açıdan bakmamı sağlayarak periodontolojiyi bana sevdiren, kendisini idol olarak benimsediğim değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Bahar Füsün ODUNCUOĞLU'na

Tezin her aşamasında değerli görüş ve yardımlarıyla yanımda olan Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ercan VAROL'a,

Yardımlarını her şartta ve zamanda eksik etmeyen Dr. Fatih AKSOY'a,

Sabır ve anlayış içinde her konuda gösterdikleri destekten dolayı sevgili arkadaşlarım Gülin YILMAZ GÖZLÜKLÜ, Burcu ORUN, Umut YİĞİT, Memduha TÖZÜM BULUT, Ceren GÖKÇE ve diğer bölüm arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalıştığım Süleyman Demirel Üniversitesi Periodontoloji Anabilim Dalı çalışanlarıma,

İstatistiksel analizlerdeki yardımları için Prof. Dr. Ersin USKUN'a, biyokimyasal analizler sürecindeki destekleri için Doç. Dr. Duygu KUMBUL DOĞUÇ'a,

Tez projeme maddi destek sağlayan Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne (Proje No: 3980-DU1-14),

Uzmanlık eğitimim süresince her şeyi paylaştığım ve paylaşmaya devam edeceğim sevgili dostum Gözde DİNÇ'e,

Hayatım boyunca özverilerini esirgemeyen ve sıkıntılarımı paylaşan sevgili annem, babam ve ablama, sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Başak TEMELLİ



İÇİNDEKİLER

KABUL ve ONAY	ii
BEYAN	iii
ÖNSÖZ	ivv
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması.....	4
2.1.1. Kronik Periodontitis	5
2.2. Periodontitis Patogenezi	5
2.2.1. Sitokinler	7
2.2.1.1. İnterlökin (IL) - 1.....	7
2.2.1.2. İnterlökin (IL) - 6.....	8
2.2.1.3. İnterlökin (IL) - 10.....	8
2.2.1.4. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) - α	9
2.2.2. Akut Faz Proteinleri	10
2.2.2.1. hs- CRP	10
2.2.2.2. Pentraksin 3	11
2.2.2.3. Serum Amiloid A.....	12
2.2.2.4. Serum Amiloid P (SAP).....	12
2.3. Sitokinler ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki	13
2.4. Akut Faz Reaktanları ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki	15
2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar.....	17
2.5.1. Ateroskleroz.....	17
2.5.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	17
2.5.3. Koroner Anjiyografi.....	19

2.5.4. Koroner Anjiyografinin Endikasyon ve Kontrendikasyonları.....	19
2.5.4.1. Koroner Anjiyografinin Endikasyonları	19
2.5.4.2. Koroner Anjiyografinin Kontrendikasyonları.....	21
2.5.5. Ateroskleroz patogenezi	22
2.5.6. Sitokinler ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	23
2.5.7. Akut Faz Proteinleri ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki	25
2.5.8. Periodontal Hastalık ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi	26
2.6. Sistemik İflamasyonun Belirlenmesinde Tam Kan Parametrelerinin Rolü.....	27
2.6.1. Sistemik İnflamatuvar Yük.....	28
2.6.2. Sistemik İnflamatuvar Yükün Belirlenmesi	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	31
3.2. Çalışmanın Hariç Bırakılma Kriterleri	31
3.3. Anamnez, Sosyodemografik ve Antropometrik Kayıtlar	32
3.4. Serum Örneklerinin ve Eldesi ve Saklanması.....	32
3.5. Klinik Periodontal Kayıtlar.....	32
3.6. Sistemik İnflamatuvar Yükün Belirlenmesi.....	33
3.7. Biyokimyasal Analiz	35
3.8. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR.....	37
4.1. Sosyodemografik ve Antropometrik Bulgular	37
4.2. Dental ve Periodontal Bulgular ve Sistemik İnflamatuvar Yük Parametreleri.....	38
4.3. Tam Kan Analizi ve Biyokimyasal Parametreler.....	39
4.4. Korelasyonlar	41
5. TARTIŞMA.....	45
SONUÇLAR.....	61
ÖZET.....	62
ABSTRACT	63
KAYNAKLAR.....	64
ÖZGEÇMİŞ	88

EKLER.....	89
Ek 1. Etik Kurul Kararı	89



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAP	: Amerikan Periodontoloji Akademisi
ADA	: Adalimumab
AFR	: Akut faz reaksiyonu
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
AKYA	: Ataçman kaybı yüzey alanı
ALSA	: Attachment loss surface area
BK	: Bel kalça oranı
CAD	: Coronary artery disease
CD	: Cep derinliği
CDC	: Hastalık kontrol ve önleme merkezi
CRP	: C- reaktif protein
Cu	: Bakır
CPITN	: Community Periodontal Index Treatment Needs
ÇYA	: Çekilme yüzey alanı
DOS	: Dişeti oluşu sıvısı
ELISA	: Enzyme-linked immunoSorbent assay
ESR	: Eritrosit sedimentasyon oranı
Fe	: Demir
HDL	: Yüksek densiteli lipoprotein
ICAM	: İnterselüler adezyon molekülü
IFN	: İnterferon
IGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
IL	: İnterlökin
IL- 1Ra	: İnterlökin- 1 reseptör antagonisti
KAH	: Koroner arter hastalığı

KAK	: Klinik ataçman kaybı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LDL	: Düşük densiteli lipoprotein
LPS	: Lipopolisakkarit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MS	: Mine sement sınırı
MPV	: Ortalama trombosit hacmi
NCEP ATP III	: Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
P. gingivalis	: Porphyromonas gingivalis
PDW	: Trombosit dağılım genişliği
PEYA	: Periodontal epitelyal yüzey alanı
PISA	: Periodontal inflammatory surface area
PİYA	: Periodontal inflame yüzey alanı
PTX3	: Pentraksin 3
RDW	: Eritrosit dağılım genişliği
RSA	: Recession Surface Area
S. sanguis	: Streptococcus sanguis
SAA	: Serum Amiloid A
SAP	: Serum Amiloid P
SIB	: Systemic inflammatory burden
SİY	: Sistemik inflamatuvar yüklenme
SK	: Sondlamada kanama
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TGF	: Transforme edici büyüme faktörü
TNF	: Tümör nekrotizan faktör
VCAM	: Vasküler hücre yapışma molekülü

VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
V-WF	: von Willebrand faktör
WBC	: Lökosit sayısı



TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri...38	38
Tablo 2. Dental ve periodontal muayene bulguları.....39	39
Tablo 3. Tam kan analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar40	40
Tablo 4. Biyokimyasal parametre değerleri41	41
Tablo 5. Tüm çalışma grubuna (n=77) ait parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar42	42
Tablo 6. KAH(+) olan gruplara ait (P(+) veP(-), n=40) parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar42	42
Tablo 7. KAH hastalığı olmayan gruplara ait (periodontitis olan ve olmayan, n=37) parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar43	43
Tablo 8. KAH(+) P(+) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar.....43	43
Tablo 9. KAH(+) P(-) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar.....43	43
Tablo 10. KAH(-) P(+) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar.....44	44
Tablo 11. KAH(-) P(-) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar.....44	44

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Periodontitis ve aterosklerotik lezyonlar arasındaki ilişkide akut faz proteinleri ve sitokinler	15
Şekil 2. İnfeksiyon, inflamasyon ve, kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki ...	24
Şekil 3. İnflamatuar yükünü miktarının belirlenmesi.....	30
Şekil 4. PEYA, PİYA ölçülmesi için Nesse ve ark tarafından oluşturulan form.....	34



1. GİRİŞ

Periodontal hastalık, yetersiz lokalize immünolojik yanıtla ilişkili enfeksiyöz bir hastalıktır (6). Bağ doku ataçman kaybıyla ilişkili inflamatuvar olaylar dişi destekleyen alveoler kemiğin koronal kısımlarında da rezorpsiyona neden olur (1). Periodontal hastalığın başlamasında bakterilerin rolü birincil iken, konakla ilişkili bir dizi faktör hastalığın klinik sunumunu ve ilerleme hızını etkiler (3). Son yıllarda araştırmalar, periodontal hastalık ve çeşitli sistemik hastalıklar ve durumlar arasındaki potansiyel ilişkilere yoğunlaşmıştır (17). Bu hastalıklar arasında kardiyovasküler hastalıklar yoğun bir ilgi görmektedir. Araştırmaların büyük bir kısmında periodontitis, inme ve koroner kalp hastalığına neden olan ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiştir (2). *İn-vitro* ve hayvan çalışmaları da çoğunlukla periodontal hastalığın serebrovasküler ve koroner arter hastalığı (KAH) gibi kardiyovasküler hastalıkların (KVH) başlangıcı ve gelişmesinde potansiyel risk faktörü olduğunu işaret etmektedir (80, 81).

Ateroskleroz; iskemik kalp hastalığının, inmenin ve ekstremitelerdeki gangrenlerin esas nedenidir. Amerika, Avrupa ve Japonya'daki ölümlerin %50'sinden sorumludur (5). Lezyonlar, arter duvarı endoteli ve düz kaslarının hasarlarına karşı aşırı inflamatuvar-fibroproliferatif yanıtla ortaya çıkar. Çok sayıda büyüme faktörü, sitokinler ve damar düzenleyici nitelikteki adezyon molekülleri bu olaya katkıda bulunur (5). Aterosklerozun en önemli klinik sonuçlarından biri KAH' tır. Dünyada tüm ölüm nedenleri arasında hem erkeklerde hem de kadınlarda KAH ilk sırada yer almaktadır (5). Türk toplumunun kalp sağlığını inceleyen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması ile Türkiye İstatistik Kurumu verileri benzer sonuçlar sunmuşlardır. Buna göre ülkemizde 3.1 milyon koroner arter hastası bulunmakta ve bu sayıya her yıl yaklaşık 300.000 yeni koroner arter hastası eklenmektedir (63).

Güncel çalışmalar infeksiyon, lokal ve sistemik inflamasyon ve otoimmüitenin de aterosklerozun patogeneğinde etkili olduğunu göstermektedir (82). Periodontitis otoimmün reaksiyon ya da bakteriyemiye tetikleyerek direkt olarak KAH'ı etkileyebilir (81). Periodontitisli bireylerde kardiyovasküler hastalık görülme sıklığı periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre % 25- 50 daha yüksektir.

Kötü oral hijyen ve diş kaybı koroner aterosklerotik yükü pozitif ilişkilidir. Ayrıca kaybedilen diş sayısının fazla olması ateroskleroza bağlı serebrovasküler hastalığın bir belirleyicisi olabilir (4). Son zamanlarda inflamasyonun sistemik düzeyinin KVH riskini artırdığına inanılmaktadır (82). Periodontal infeksiyon, periferal kandaki lökosit sayısı ve sistemik inflamasyon biyobelirteçlerinin düzeyinin artmasıyla sistemik inflamasyona katkıda bulunur (84). Periodontitise sekonder sistemik bakteriyel ekspozürü tanımlamak için sistemik inflamatuvar ve serolojik belirteçler kullanıldığında literatürdeki periodontitis ve KVH ilişkisi kuvvetlenmektedir (83).

Periodontal inflamasyon sitokin ve kemokin ağı tarafından yönetilerek düzenlenir. Her sitokinin kesin rolü tamamen açıklanmamış olmasına rağmen, sitokinler inflamasyonun farklı aşamalarında konağın immün reaksiyonunun önemli düzenleyicileri olarak kabul edilir (7). İnfeksiyon ve doku yaralanması, monosit, lenfosit ve endotel hücrelerden interlökin (IL)-1, IL-6 ve tümör nekrotizan faktör (TNF)- α , gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna neden olurlar (12). Periodontitis, artmış C- reaktif protein (CRP) ve diğer akut faz proteinleri ve çeşitli inflamatuvar göstergeler ile de ilişkili olan infeksiyöz bir hastalıktır (11). Bu akut faz proteinlerinden serum amiloid A (SAA), CRP ile birlikte klinikte inflamatuvar belirteç olarak efektif uyarana paralel artış gösterir (13,14). Bir diğer akut faz protein SAP ise patojen infeksiyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynar. SAP geniş bir yelpazedeki mikrobiyal bileşen ve apoptotik hücreleri tanıyarak ve immün yanıtı düzenlerken klasik kompleman yolunu aktive eder (70).

Pentraksin-3 (PTX3), CRP ile aynı aileye ait olan bir inflamatuvar moleküldür (10). Periodontal hastalığın bölgesel inflamatuvar durumunun teşhisinde klinik etkileri olduğu ve PTX3' ün hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız bir belirteci olduğu ileri sürülmüştür (15).

Güncel literatür verilerine göre periodontitisin düşük düzeyde inflamatuvar duruma neden olduğu söylenebilir (8,9). Çeşitli sistemik hastalıklar, özellikle de KAH için bağımsız bir risk faktörü olan periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükün belirlenmesi iki hastalık arasındaki ilişkiyi daha fazla aydınlatılabilir.

Bu çalışmanın amacı periodontitisin KAH'a sistemik inflamatuvar yk anlamında etkisini klinik ve biyokimyasal parametreler üzerinden araştırmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

Periodontal hastalık, dişin yüzeyindeki dental plak veya bakteriyel birikime karşı dişi çevreleyen dokularda meydana gelen inflamatuvar süreci tanımlamaktadır (17). İnflamatuvar periodontal hastalığın tüm formları periodontal ligament ve kemik kaybıyla sonuçlanan kronik inflamasyonla ilişkili olup hastalık tedavi edilmediğinde etkilenen dişlerin kaybına neden olabilen doku yıkımı meydana gelebilmektedir.

Kronik inflamatuvar periodontal hastalıklar dünya genelinde insanlarda en fazla görülen kronik infeksiyonlardır (17). Diş kaybına neden olan şiddetli periodontal hastalıklar orta yaşlı (35- 44 yaş) yetişkinlerin %15- 20'sinde bulunur (WHO, Nisan 2012).

2.1. Periodontal Hastalıkların Sınıflandırılması

Günümüzdeki sınıflandırma 1999 yılında Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından ana başlıklarıyla şu şekilde yapılandırılmıştır:

- Dişeti hastalıkları
- Kronik periodontitis
- Agresif periodontitis
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodontal apseler
- Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
- Gelişimsel veya sonradan oluşmuş deformiteler ve durumlar

Periodontitisin en sık görülen iki formu, kronik periodontitis ve generalize agresif periodontitistir (19). Farklı periodontitis türlerinin ayırıcı tanısı yıkım tipi (örn. klinik ataçman kaybı, radyografik olarak belirlenen kemik kaybı), yıkım şiddeti (örn. klinik ataçman kaybı miktarına göre hafif, orta şiddetli ve şiddetli), sondlama derinlikleri, dokuların inflamatuvar durumu, hastaların yaşı, hastalığın yaygınlığı

(örn. etkilenen bölge /diş sayısı) parametreleri göz önünde bulundurularak yapılır (19).

2.1.1. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, dişin destek dokularında inflamasyona, ilerleyen ataçman ve kemik kaybına neden olan infeksiyöz bir hastalıktır. Periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterizedir. Periodontitisin en sık görülen formu olarak kabul edilmektedir. Eski sınıflamada erişkin periodontitis olarak adlandırılmasının nedeni 35 yaş sonrasında görüldüğünün kabul edilmiş olmasıdır. Ancak 1999'da periodontal hastalıkların ve durumların sınıflandırmasıyla ilgili uluslararası çalışmada her yaşta, hatta hem primer hem de sekonder dentisyonda görüldüğünün kabul edilmesiyle ismi kronik periodontitis olarak değiştirilmiştir. Başlangıcı her yaşta olabilirken, en fazla yetişkinlerde tespit edilir. Hastalığın prevalans ve şiddeti yaşla beraber artar (20).

Kronik periodontitis, klinik olarak yayılımına ve şiddetine göre sınıflandırılır. Genel bir kural olarak etkilenen dişlerin sayısı ağızdaki dişlerin %30' undan az ise lokalize, %30' undan fazla ise generalizedir. Hastalığın şiddeti tüm ağız, tek diş ve bölge için tanımlanabilir. Hastalık şiddeti, klinik ataçman kaybı (KAK) miktarı temel alınarak KAK 1-2 mm ise hafif, KAK 3-4 mm ise orta, KAK 5 mm'den fazla ise şiddetli olarak kabul edilir (20).

2.2. Periodontitis Patogenezi

Periodontal hastalıklar, bakteri kaynaklı, diş destekleyen kemik ve bağ dokusunda yıkıma yol açan infeksiyöz, inflamatuvar hastalıklardır. Birçok infeksiyöz hastalıkta patojenik mikroorganizma konakta kolonize olmasına rağmen yine de hastalığın klinik özellikleri ortaya çıkmayabilir. Bu durum periodontal hastalık sürecinde de benzerdir ve kolonizasyonun yanı sıra birçok faktörün etkili olduğunu gösterir (21).

Periodontal sağlık, bakteriyel popülasyonun konakla beraber var olduğu, bakteri ve konak dokularının her ikisinde de onarılamaz hasarların oluşmadığı bir

denge durumudur. Bu dengenin bozulması bakteri biyofilminin ve konağın her ikisinde de değişime ve sonuçta periodonsiyumda bağ dokusunun yıkımına ve periodontitisin gelişimine yol açmaktadır (22).

Periodontal hastalığın başlaması ve gelişmesi periodontopatojen bakteriler ve konak immün sistemi arasındaki kompleks etkileşimlere bağlıdır (24). Mikroorganizmaların antijen, lipopolisakkarit ve diğer virülans faktörlerinin, konak inflamatuvar mediyatörlerinin etkili uyarıcıları olduğu bilinmektedir (23).

Bakteri varlığı ve konağın hastalığa yatkınlığının periodontal hastalıkların başlaması ve ilerlemesindeki rolü 20. yüzyılda ortaya çıkmıştır. Etkinliği düşük ya da aşırı yanıtların, periodontal hastalıkta görülen doku yıkımının kaynağı olduğu düşünülmektedir (28).

Mikrobiyal birikimin artmasıyla marjinal dişetinde klinik olarak görülebilen inflamasyon başlar (29,30). Bakteri veya bakteri ürünleri epitel ile etkileşime girerek bağ dokusuna penetre olur ve birleşim epitelinin hemen apikalindeki küçük kan damarlarında inflamasyon görülür. Bunun sonucunda artmış permeabilite ile damardan birleşim epiteline, oradan da dişeti oluşuna migre olan nötrofillerin sayısında artış olur (31). Bu olay meydana gelirken küçük miktarlarda kolajen ve diğer perivasküler ekstraselüler matriks elemanları hasara uğrar. Bu mikrobiyal birikim devam ederse birkaç gün içinde gingivitis oluşur. Bu aşamada ya konak savunmasının aktivitesi ile oluşan inflamasyon konağa zarar vermeden mikrobiyal birikimi yenecek ya da mikrobiyal birikim konak savunmasını yenip durumu daha da kötüleştirecektir. Bu olay gerçekleşirken subgingival plak dişeti oluşundan daha derine iner. Bunun sonucu olarak, tipik cep epiteli ile birlikte sığ bir dişeti cebi oluşur. Bu aşamada periodontal cep, ataçman ve kemik kaybı görülmemektedir. Cep epitelinin varlığı aslında sürecin periodontitise doğru ilerlediğini göstermektedir. Cep epiteli bakteri ürünlerinin bağ dokusuna ulaşmasını sağlar (32). Gingivitisin ve devamında periodontitisin gelişimi histopatolojik olarak; başlangıç, erken, yerleşmiş ve ilerlemiş lezyon olmak üzere dört aşamada incelenmiştir. Başlangıç, erken ve yerleşmiş lezyon gingivitis, ilerlemiş lezyon ise periodontitisi simgeler (33). Patojen bakteri ve konak savunmasının konak inflamatuvar mediyatörleri doku yıkımıyla ilişkili iken anti-inflamatuvar mediyatörler ise hastalığın ilerleyişini zayıflatır.

Mikrobiyal infeksiyonu ortadan kaldırmak ve periodontitis gelişimini önlemek için nötrofil migrasyonu, antikor üretimi, kompleman aktivasyonu ve sitokinler gibi konağa ait birçok savunma mekanizması harekete geçer (34).

2.2.1. Sitokinler

Sitokinler, hedef hücreler üzerinde spesifik reseptörlere bağlanan ve hücre içi sinyal kaskadlarını başlatan, çözünebilen proteinlerdir (27). Aynı zamanda birincil savunma reaksiyonu olan akut faz yanıtında da önemli rol oynarlar ve bu nedenle bakteriyel ürünlere karşı savunmada görev alırlar (25).

Bu bölümde tez çalışmamızın kapsamına uygun olarak periodontal hastalık ve KAH patogeneğinde önemli rolleri olan IL-1, IL-6, IL-10 ve TNF- α hakkında bilgi verilecektir.

2.2.1.1. İnterlökin (IL) - 1

İnterlökin-1, aynı reseptör tarafından tanınan iki farklı molekülden oluşmaktadır; IL-1 α ve IL-1 β . Doğal bağışıklıkta hem IL-1 α hem de IL-1 β ve IL-1 reseptör antagonisti (IL-1Ra) rol oynar. IL-1Ra, IL-1R1'e kompetitif bağlanır, fakat IL-1 sinyalizasyonu aktive etme kapasitesi yoktur (35). İnterlökin-1, organizmada hemen hemen bütün hücreler tarafından sentezlenmekle beraber, bu olayda daha çok makrofajlar, keratinositler, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, dendritik hücreler, fibroblastlar ve nötrofiller rol oynamaktadır. Bazı hücrelerde IL-1 devamlı olarak sentezlenebilse de mikroorganizmalar, lipopolisakkarit, muramil dipeptid gibi maddelerle uyarıdan sonra IL-1 sentezi artmaktadır. T lenfositlerini uyaran ajanlar aynı zamanda makrofajları da uyararak IL-1 oluşmasına neden olabilirler.

IL-1 lokal nötrofil infiltrasyonuna, gecikmiş tipte hücresel duyarlılığa, fibroplazi ve anjiyogenezise neden olur. IL-1' in derialtı enjeksiyonundan sonra lokal inflamatuvar reaksiyon oluşur, bu reaksiyon enjeksiyondan bir saat sonra başlar ve 3-4 saatte maksimuma ulaşır. İnflamasyon bölgesinde önce nötrofiller damar boyunca sıralanır ve endotele yapışırlar. Daha sonra nötrofil infiltrasyonu ve dokulara sıvı ekstravazasyonu oluşur. IL-1'in endotel hücresi üzerine etkisi sonucu ortamda TNF,

prostaglandin, IL-6 artışı ve prokoagülan aktivite meydana gelir. Bunun sonucunda lokal inflamasyon ve tromboz oluşur. Düşük dozda IL-1, TNF ile sinerjist etki göstermektedir. Hem IL-1, hem de TNF osteoklastik aktiviteyi uyarak kemik turnoverının artmasına neden olurken aynı zamanda osteoblastlardan alkalin fosfatazın salımını arttırmaları (36).

2.2.1.2. İnterlökin (IL) - 6

IL-6 multifonksiyonel bir sitokin olup akut faz yanıtı sırasında oluşan akut faz protein sentezinin de ana düzenleyicisidir. Ayrıca, periodontal hastalığın inflamatuvar belirteçleri arasında en çok çalışılan sitokinler arasındadır (24,49,88). Hedef hücreye bağlı olarak büyümeyi uyaran, büyümeyi inhibe eden ve farklılaşmayı sağlayan etkinliğe sahiptir. Sistemik inflamatuvar yanıt sırasında ortaya çıkan akut faz reaktanları arasında olan IL-6, inflamatuvar olaylarda mononükleer fagositlerden mikrobik uyarılara direkt yanıt olarak ve IL-1 ile TNF üretiminin sonucunda da salınan bir sitokindir. IL-6; T ve B lenfositleri, monositler/makrofajlar, fibroblastlar, endotel hücreler, epitel hücreler, mast hücreleri, nöronal hücreler, astrositler, mikrogliya, mezengial hücreler, osteoblastlar, epidermal Langerhans hücreleri dentritik hücreler ve keratinositler gibi çok geniş bir hücre grubu tarafından üretilmektedir.

IL-6' nın akut faz yanıt sırasındaki etkileri IL-1 ve TNF gibi birkaç diğer sitokin ile sinerjik aktiviteyi içermektedir. IL-6, lenfositlerin yapışmasını arttırmak için endotel hücreler üzerine etki göstermektedir (39,37). IL-6, akut faz yanıtının asıl oluşturucusudur. Bu yanıtı CRP, kompleman bileşenleri, orosomukoid, haptoglobin, fibrinojen, proteaz inhibitörleri gibi akut faz proteinleri sentez etmek için hepatositleri aktive ederek sağlar (39).

2.2.1.3. İnterlökin (IL) - 10

İnterlökin-10 insan immün yanıtında bulunan en önemli anti-inflamatuvar sitokindir. Primer olarak T lenfositleri, monositler, makrofajlar, B lenfositleri ve nötrofiller tarafından sentezlenen ve baskılayıcı ve anti-inflamatuvar bir sitokindir.

İnterlökin-10 immün yanıtın önemli bir regülatörüdür(42,44,97). Birçok sistemik hastalık ve inflamatuvar durumda dolaşımda ölçülebilir. Otoimmün, malign, infeksiyöz hastalıkları disregüle ettiği düşünülmektedir (42, 44).

İnterlökin-10' un hematopoietik hücre dizileri üzerine çoklu biyolojik etkileri vardır. İnsanlarda B lenfositleri için büyüme ve farklılaşma faktörü olarak, fare modellerinde T lenfositleri için büyüme faktörü olarak etki gösterir. Bu özellikleri dışında immün sistemi baskılayıcı etkileri de belirlenmiştir. T helper-1 hücrelerinden IL-2 ve interferon (IFN)- γ yapımını ve antijene spesifik T hücre aktivasyonunu bloke eder, ayrıca monosit ve makrofajlardan sitokin yapımını inhibe edebilir (41). İnterlökin-10, IL-4 ve IL-13 ile birlikte fibrinojen biyosentezini baskılayarak koruyucu bir vasküler etki sağlar (40).

2.2.1.4. Tümör Nekrotizan Faktör (TNF) - α

TNF- α , özellikle makrofajlar ve monositler olmak üzere fibroblast, endotel hücreler, adipositler, B hücreleri gibi birçok hücre tarafından üretilmektedir (40,47). 6p21.3 kromozomu üzerinde bulunan gen tarafından üretilen TNF- α , ileri derecede pleiotropik bir sitokindir.

İnflamatuvar olaylarda IL-1 ve IL-6 ile birlikte sitokin zincirini harekete geçirmede rol oynar. Ayrıca damar endotel hücrelerinde vasküler hücre adezyon molekül (VCAM)-1, intersellüler adezyon molekül (ICAM)-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerinin sentezini arttırmaktadır (43). Bu özelliklerinin yanı sıra apoptozisi indükler, akut inflamasyon sırasında fagositlerin aktivasyonunu ve karaciğerde akut faz reaktanlarının sentezi ve salgılanmasını artırır. Metabolik olarak yağ dokusundan trigliseritlerin dolaşıma salınmasını artırır, iskelet kasında proteinlerin yıkımını uyarır, anaerobik glikolizi uyarır ve septik şokun patogenezinde (ateşin yükselmesi, hemodinamik karaciğer ve koagülasyon fonksiyon bozuklukların gelişmesinde aracılık ederek) etki gösterir (48).

2.2.2. Akut Faz Proteinleri

İnflamatuvar uyarıyı izleyen birkaç saat içinde toplu halde akut faz reaksiyonu (AFR) olarak adlandırılan çok sayıda sistemik ve metabolik değişimler kendini göstermeye başlar (67). Bu reaksiyonun ana bileşeni hepatositler yoluyla plazma proteinlerinin sentezinde oluşan değişikliklerdir. Akut faz proteinleri doku zedelenmesinden sonra plazma konsantrasyonları ve kinetiklerinde çeşitli değişiklikler gösterebilirler (64).

Oral infeksiyonlar akut faz sitokin ve akut faz reaktanlarının salımı ile sistemik inflamatuvar yanıtta önemli artışlara neden olur (27). Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut faz protein düzeylerinin periodontitis hastalarında artış gösterdiği belirlenmiş ve gelecekteki kardiyovasküler olaylar için bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (26).

Bu bölümde çalışmamızın kapsamına uygun olarak akut faz proteinlerinden hs-CRP, PTX3, SAA, SAP tanıtılacaktır.

2.2.2.1. hs- CRP

Pentraksin protein ailesinin bir üyesi olan CRP homologları ile birlikte omurgalılar ve pek çok omurgasız içinde bulunan pentamerik bir plazma proteinidir (214). İnfeksiyon, malignansi ve otoimmün hastalıklar, iskemi, travma, yanıklar, ve inflamatuvar durumlara bağlı olarak 1000 kata kadar artış gösteren akut faz proteinidir (50,51). Esas olarak karaciğerde sentezlenmesine rağmen, akciğer ve beyin makrofajlarının lokal CRP ekspresyonu yaptığına dair kanıtlar vardır (45,51). Karaciğerde IL-6'nın kontrolü altında sentezlenir. Doku hasarı ve inflamasyonun teşhisinde kullanılmıştır. Son derece hassas ve inflamasyon için spesifik olmayan bir akut faz proteinidir.

CRP, bakterilere bağlandığında, komplemana bağlanmayı artırır ve dolayısıyla fagositozu kolaylaştırır. Fagositozu artırmak için yapılan, protein kaplama süreci antikorların opsonizasyonuna benzer. CRP'nin bulunması, yaralanma sırasında oluşan akut faz yanıtı ve bu proteinlerin rolü üzerine dikkat çekmiştir. CRP

hücre yüzey reseptörleri ile reaksiyona girerek opsonizasyon, fagositozun artırılması ve pasif koruma, klasik kompleman yolunun aktivasyonu, kromatin fragmanlarını temizleme, tümör hücrelerinin metastaz ya da büyümesinin inhibisyonu, polimorfonükleer lökosit fonksiyonunda modülasyonuna neden olur (12).

CRP düzeylerinin sigara, obezite, trigliserit, diyabet ve periodontal hastalık ile ilişkisi vardır ve sistemik inflamasyonda önemli bir biyobelirteç olarak kabul edilir. CRP'nin spesifik olmayan bir belirteç olması sebebiyle yalnız CRP ölçümüyle herhangi bir duruma teşhis konulamaz. Bu nedenle, diğer klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişki kurmak gerekir (214).

2.2.2.2. Pentraksin 3

Pentraksin 3 (PTX3) pentraksin süper ailesine üye, 440 kDA molekül ağırlığında multimerik yapıda bir glikoproteindir (55). İlk olarak 1990'lı yılların başında tanımlanmış ve endotel hücrelerinde IL-1 tarafından uyarılan protein, fibroblastlarda ise IL-1 ve TNF tarafından uyarılabilen protein olarak adlandırılmıştır (56). PTX3 IL-1, TNF- α gibi sitokinlerin yanı sıra bakteriyel mediyatörler olan lipopolisakkarit, lipoarabinomannan, hücre membranı dış yüzeyine yerleşik proteinler ve endotoksinlerin uyarımı sonucu başlıca endotel hücreleri, makrofajlar, dendritik hücreler, fibroblastlar ve adipositlerden salgılanmaktadır (69). Ayrıca okside-LDL gibi proaterojenik uyarımlar aracılığı ile damar düz kas hücrelerinde de sentezlenebildiği bildirilmiştir (65).

Nötrofillerde ise PTX3'ün laktoferrin pozitif granüllerde depolandığı ve mikrobiyal bir uyarı karşısında salınarak antimikrobiyal bir ortam oluşturulmasına katkıda bulunduğu saptanmıştır (57).

PTX3 konsantrasyonundaki artışın çeşitli kronik inflamatuvar durumlarda olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca inflamasyon ve vaskülit bölgelerinde hastalık aktivitesinin gerçek bağımsız belirteci olduğuna inanılmaktadır (56,162). PTX3 influenza virüsünün doğal bir inhibitörü olarak işlev görebilir (215). KAH, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, preeklemsi ve inflamatuvar bağırsak hastalıklarında

artmış olduğu belirtilen PTX3'ün, dolaşımdaki düzeyleri kritik hastalarda enfeksiyonun şiddeti ile korelasyon gösterir (162).

2.2.2.3. Serum Amiloid A

Serum amiloid A (SAA) 11,6 kDa ağırlığında, 104 amino asitlik tek bir polipeptit zincirden oluşan bir protein ailesidir. Karaciğerden sentezlenen SAA-1 ve SAA-2 akut faz izoformları olarak bilinmektedir. Karaciğer dışı dokularda sentezlenen SAA-4 yapısal bir izoformdur. SAA-3 ise akut faz izoformları ile yaklaşık %60 benzerlik gösteren ancak insanda sentezlenmeyen formudur. SAA-1 ve SAA-2'nin inflamasyon, enfeksiyon, doku hasarı ile seyir eden durumlarda 1000 kata kadar arttığı gösterilmiştir (68). SAA'nın fizyolojik görevi henüz tam olarak bilinmemekte, geniş bir yelpazede çok sayıda fonksiyonu olduğu ileri sürülmektedir. İnsanda SAA, TNF- α , IL-1 ve IL-6 başta olmak üzere çeşitli sitokinlerin uyarımı sonucunda başlıca karaciğerde sentezlenmektedir. Ayrıca, damar düz kas hücreleri, makrofajlar, endotel hücreleri ve yağ hücrelerinde de sentezlendiğini gösteren çalışmalar mevcuttur (59).

SAA'nın biyolojik fonksiyonlarının tam olarak anlaşılmasında, etki ettiği hücre tipleri ve etki mekanizmalarındaki çeşitliliğin rolü olduğu düşünülmektedir. Plazma SAA düzeyinin Alzheimer hastalığı, sistemik lupus eritematozus, romatoid artrit, obezite, osteoartrit, diabetes mellitus, metabolik sendrom, prostat hastalıkları gibi kronik seyirli hastalıklarda arttığı gösterilmiştir (60, 61, 66).

2.2.2.4. Serum Amiloid P (SAP)

Serum Amiloid P (SAP) doğal immün sistem tanıma molekülüdür ve isimlendirmesi *in vivo* amiloid plaklarının beşgen bileşeni olarak keşfi sonucu olmuştur. Amiloid fibrillere bağlanan SAP'nin rapor edilen etkileri *in vivo* ve *in vitro* olarak çelişkilidir (72).

Memelilerde SAP patojen enfeksiyonuna karşı oluşan inflamatuvar yanıtta önemli bir rol oynar. SAP geniş bir yelpazedeki mikrobiyal bileşen ve apoptotik hücreleri tanıyarak ve immün yanıtı düzenlerken klasik kompleman yolunu aktive eder.

İnsanlardaki CRP ve farelerdeki SAP'in ikisi de ana akut faz proteini olarak hareket ederken, insandaki SAP ise kandaki temel proteindir (70). Memelilerde SAP amiloid artıklarında bulunur ve dokudaki amiloid P bileşeninin prekürsörüdür (70,71). Son zamanlarda SAP'in prelinik modellerde monositler ve makrofajlar ile etkileşim yoluyla inflamasyon ve fibrozisi azalttığı gösterilmiştir (72).

SAP'in anormal fibriler yapıyı maskeleyerek amiloidleri bozulmadan koruduğu düşünülmektedir. Ayrıca, amiloidlerde biriken SAP molekülleri katabolize edilmez, sadece dolaşıma geri döndüklerinde bozulurlar. SAP'in *in vivo* katabolizmasının tek önemli bölgesi hepatositlerdir (216,217). AP amiloid birikintilerinin kuru kütlelerinin %14'ünü oluşturur ve amiloidoz patogeneğinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (218).

2.3. Sitokinler ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

Çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen ve salgılanan polipeptid yapıdaki sitokinler; inflamasyon, hücre büyümesi, iyileşmesi ve yaralanmaya karşı sistemik yanıtı da içine alan immün ve inflamatuvar olayları düzenlerler (36,73). Sitokinlerin pek çok fizyolojik olayda önemli rolleri vardır. Aynı zamanda ortama salındıklarında patoloji oluşumuna da aracılık edebilirler (38). Periodontitis, spesifik bakteriler tarafından başlatılmakla birlikte, bu bakterilere karşı lokal konak yanıtı lökosit birikimi ve sonrasında IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12 ve TNF- α gibi sitokinlerin ve diğer iltihabi medyatörlerin salımlarını da içerir (74,79). Bu inflamatuvar medyatörler ve sitokinler periodontal hastalık patogeneğinde önemli roller oynarlar (38).

Periodontal hastalık patogeneğini oluşturan olaylar, iltihaba ait medyatör moleküller tarafından başlatılır, düzenlenir ve sürdürülür. Bu moleküller, bölgede bulunan gingival hücrelerden, gingival dokuya infiltre olan lökositlerden, plazmada bulunan kompleman zinciri ve kinin sistemi tarafından sentezlenirler. Şiddetli periodontitisi olan veya periodontitise yatkın bireylerden alınan monositlerde sitokin sentezinin artmış olduğu gösterilmiştir. Periodontal cebi oluşturan iltihaplı gingival doku ile bu bölgeye ait dişeti oluğu sıvısında (DOS) bulunan proinflamatuvar

sitokinlerin konsantrasyonlarının, sağlıklı bölgelerden alınan dişeti dokusu ve DOS konsantrasyonlarına göre anlamlı oranda arttığı da bilinmektedir (75).

Hücre ölümü gerçekleştirmeleri nedeniyle sitokin aktivitesi çok dikkatli bir şekilde düzenlenir. Bu sitokinler için bir grup negatif düzenleyici de mevcuttur. Bunlar arasında IL-4 ve IL-10 gibi antiinflamatuvar sitokinler, IL-1 reseptör antagonisti gibi inhibitörler, çözünebilen IL-1 ve TNF reseptörleri sayılabilir (85). Periodontal hastalık esnasında tüm patolojik şartlar altında da olduğu gibi pro- ve anti-inflamatuvar olaylar arasındaki denge, pro-inflamatuvar aktivite lehinde değişir (86,87).

Akut inflamasyondan kronik inflamasyona doğru bir geçişin anahtar mekanizma olarak kabul edildiği periodontal hastalık dirençli, kronik bir infeksiyonun tüm immünolojik ve patolojik özelliklerine sahiptir. Periodontal patogeneizde önemli rol oynayan sitokinler de bu gerçeği yansıtmaktadır (89).

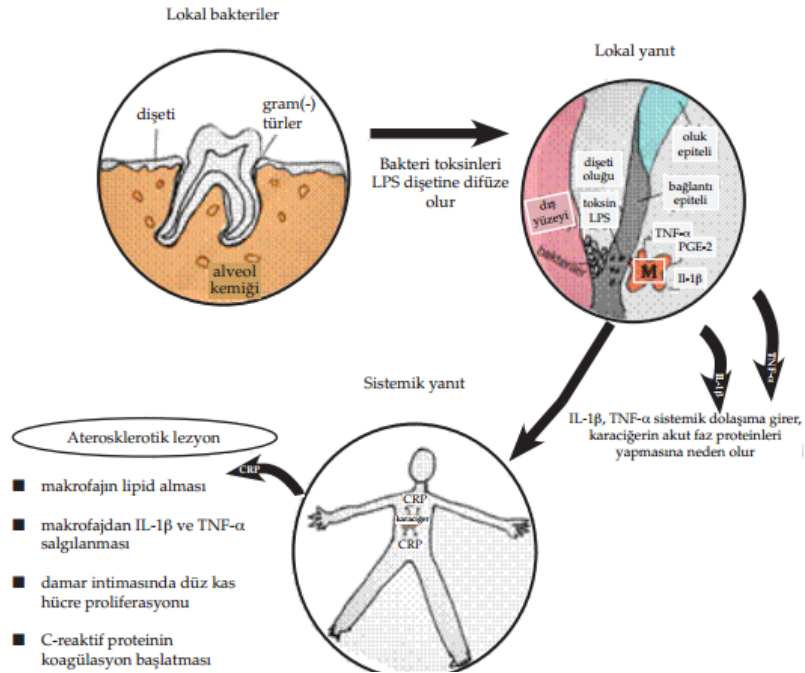
Yapılan birçok klinik çalışmada periodontal hastalığı olan bireyler periodontal açıdan sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında gingival doku, DOS ve serumda pro-inflamatuvar sitokin düzeylerinin arttığı bildirilmiştir (10,26,92,94,95,99,100,102,103,158). Pro-inflamatuvar sitokinlerin DOS'daki konsantrasyonlarının periodontal tedaviden sonra azaldığı rapor edilmiştir (10,92,93, 94,104-108,160).

IL-10 için ise, Acharya ve ark periodontal tedavi sonrası IL-10 düzeyinde artış bulurken, Torumtay ve ark da benzer olarak IL-6 düzeyinde düşüş, IL-10 düzeyinde artış göstermişlerdir (96,114). Rhesus maymunlarında ligatürle indüklenmiş periodontitis modelinde hastalığın başlaması ve ilerlemesinde IL-1, IL-6, doku büyüme faktörü β ve IL-21 artarken rezolüsyonda IL-2 artmış ve IL-10 azalmıştır (98). Correa ve ark ise periodontal tedavi sonrası IL-10 düzeyinde anlamlı değişim bulamamışlardır (105).

2.4. Akut Faz Reaktanları ve Periodontal Hastalık Arasındaki İlişki

Yaralanmalar, infeksiyonlar, iskemik nekroz veya malignansiye karşı gelişen konak yanıtında çok sayıda inflamatuvar mediyatör oluşur. Akut faz yanıtı, bu mediyatörlerle başlatılan ve düzenlenen spesifik olmayan bir süreçtir (77,90). Akut faz proteinleri KVH için risk faktörü olarak belirlenmiş ve periodontal hastalık gibi infeksiyöz hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (91,78).

Periodontal hastalıklarla ilişkili baskın bakteriler Gram negatif olduklarından diş eti oluğu lipopolisakkarit (LPS)' den zengindir. LPS ve diğer toksinler diş eti oluk epiteline yayılırlar. Bakteri varlığı ilk savunma hattı olarak polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisine neden olur. LPS ile aktive olan monosit ve makrofajlar kemik yıkımı ile ilgili TNF- α ve IL-1 β gibi sitokinler salar. Aktive olan monositlerden en küçük lokal damarlarda vazodilatasyonu artıran prostaglandin E₂ (PGE₂) de salınır. IL-1 β ve TNF- α endotel hücreler tarafından hücresel adezyon molekül ekspresyonunu da artırır. TNF- α ve IL-1 β 'nın lokal konsantrasyonları gibi genel dolaşımda da düzeyleri artar ve karaciğerin akut faz proteinlerini sentezlemelerine neden olurlar (76).



Şekil 1. Periodontitis ve aterosklerotik lezyonlar arasındaki ilişkide akut faz proteinleri ve sitokinler (76)

Periodontitisi de içeren infeksiyonlarda ve inflamatuvar durumlarda akut faz protein düzeyleri hem sistemik olarak dolaşımda hem de dokularda lokalize olarak artmaktadır (77). Çalışmalara göre akut faz proteinlerini de içeren hücre ve sitokinle ilişkili inflamasyon belirteçlerinin artması periodontal hastalıkla ilişkili bulunmuştur (7,9,15,156,157,159,162).

Slade ve ark tarafından yapılan çalışmalar, periodontitis ve yüksek CRP düzeyleri arasında bir korelasyon göstermiştir. Periodontal hastalık ile belirlenen risk faktörleri ve CRP arasında ilişki olduğu belirtilmiştir (91). Fitzsimmons, periodontisteki DOS'taki ve bağımsız CRP'yi değerlendirmek için yürüttüğü çalışmada periodontitis ve yüksek CRP düzeyleri arasında bir korelasyon göstermiştir (219). Megson ve ark periodontitisin hem serum hem de DOS'taki yükseltilmiş CRP ile ilişkili olduğunu göstermiştir (220).

Sistemik sağlıklı periodontitisli kişilerde, periodontal tedaviyle PTX3, SAA ve hs-CRP'nin düzeylerinde azalma görülmüştür (10,101,108,110,111,113,114, 155, 157,158,159,160,161). Anne ve ark şiddetli periodontitis olan kişilerde cerrahi olmayan periodontal tedavinin serumundaki hs-CRP düzeylerine etkilerini ve VKİ ve HDL ilişkisini araştırmış, periodontal tedavinin dolaşımdaki hs-CRP düzeyini azalttığını bulmuştur (221). D'Aiuto ve ark'nın 2004 tarihli çalışmalarında periodontitisin şiddeti ile serum CRP düzeyi ilişkilendirilmiş ve serum CRP düzeyindeki azalmanın en çok şiddetli periodontitis grubunda gözlemlendiği bildirilmiştir (26). D'Aiuto ve ark'nın 2005 tarihli çalışmasında periodontal tedavi gören iki grupta CRP düzeyinde tedavi almayan gruba göre azalma tespit edilmiştir. Lipit düzeylerinde çoğunlukla değişiklik tespit edilmemiştir. Çalışma bulguları periodontal hastalığın sistemik inflamasyon üzerinde hafif şiddette etkili olduğu şeklinde değerlendirilmiştir (223).

Graziani ve ark yaptıkları çalışmalarda cerrahi ve cerrahi olmayan tedavi sonrasında 24 saat içinde CRP ve SAA serum düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir (112,229). Kobayashi ve ark romatoid artrit olan hastalarda periodontal durumuna bağlı olarak tamamen insanlaştırılmış bir anti-TNF- α monoklonal antikor, adalimumabın (ADA) etkisini değerlendirmiş ve serum protein profillerini ADA tedavisinden önce ve sonra karşılaştırmıştır. Kompleman faktör H, serum amiloid A,

kompleman komponent 4, fosfolipaz D ve α -1-asit glikoprotein değerlendirilmiş ve bu serum proteinleri ADA tedavisi sonrası azalmıştır (222).

Pradeep ve ark PTX-3 düzeylerinin periodontitisli bireylerde arttığı gözlemlerken (162), Gümüş ve ark da PTX-3'n periodontal inflamasyon için teşhis aracı olarak kullanılabileceğini vurgulamışlardır (15).

2.5. Kardiyovasküler Hastalıklar

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada en önemli ölüm nedeni olmaya devam eden bir halk sağlığı sorunudur (115,116). Hastalığın patolojisinden sorumlu birçok faktör vardır (115). Kardiyovasküler hastalık ve özellikle aterosklerozun patolojisinde ana faktörü ateromatöz lezyon içinde inflamatuvar yanıtı yol açan doğal ve kazanılmış bağışıklık sisteminin çok sayıda bileşenini rol oynadığı düşünülmektedir (9).

2.5.1. Ateroskleroz

Batı dünyasında diğer tüm hastalıklardan daha fazla mortalite ve ciddi morbiditeye sahip olan ateroskleroz; orta ve büyük musküler ve elastik arterlerin intimal lezyona bağlı olarak kalınlaşması ve sertleşmesidir (135). Hastalık başlıca koroner arterler, aort, karotik arterler ve iliofemoral arterleri, daha az oranda da intrakraniyal arterleri tutmakla birlikte tüm arterlerde görülebilir (116).

2.5.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişiminde başta genetik, çevresel, metabolik faktörler olmak üzere birçok faktör sorumlu tutulmakla birlikte hastalığın etyopatogenezinden sorumlu tutulabilecek kesin faktörler henüz gösterilememiştir (117). Ateroskleroz, birden fazla risk faktörünün birbiriyle etkileşimi sonucu gelişen multifaktöriyel bir hastalık olduğundan, bu hastalıkla mücadelede tek bir risk faktörü değil, tüm risk faktörleri bir arada ele alınmalıdır. Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programına

(NCEP ATP III) göre koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (118).

I- Majör risk faktörleri:

A- Değiştirilebilen risk faktörleri

1. Hiperkolesterolemi: Total kolesterol >200 mg/dL, LDL >130 mg/dL
2. Düşük HDL kolesterol düzeyi: <40 mg/dL
3. Sigara ve alkol tüketimi
4. Hipertansiyon: kan basıncının 140/90 mmHg'dan büyük olması veya antihipertansif tedavi alıyor olmak

B- Değiştirilemeyen risk faktörleri

1. Yaş: erkeklerde >45 yaş, kadınlarda >55 yaş veya erken menopoz
2. Aile öyküsü: Birinci derece erkek akrabalarda 55, birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce miyokard enfarktüsü veya ani ölüm bulunması

II- Minör Risk Faktörleri

1. Hipertrigliseridemi
2. Fiziksel aktivite azlığı
3. Obezite
4. Stresli kişilik yapısı

III- Yeni Eklenen Risk Faktörleri

1. Koagülasyon eğilimini arttıran faktörlerin bulunması: Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1, F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği

2. Hiperhomosisteinemi
3. Lipoprotein (a) yüksekliği
4. İnflamasyon göstergeleri yüksekliği: CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF- α

2.5.3. Koroner Anjiyografi

Koroner anjiyografi; koroner arter hastalıklarını tanılamak amacıyla kateterizasyon tekniği ile kalbin koroner damarlarına radyo opak madde göndererek bu alanların görüntülenmesi işlemidir (136). Koroner anjiyografide en sıklıkla femoral arter kullanılır. Bunun yanı sıra kolda brakial ya da radial arterler de kullanılabilir (137,138).

2.5.4. Koroner Anjiyografinin Endikasyon ve Kontrendikasyonları

2.5.4.1. Koroner Anjiyografinin Endikasyonları

Sınıf I Endikasyonlar: Koroner anjiyografinin mutlaka gerekli olduğu durumlardır. Bunlar;

- Tıbbi tedaviye rağmen anjinası devam edenler ve uygun tıbbi tedaviye cevap vermeyen orta ve yüksek riskli hastalar,
- Perkütan koroner girişimler sonrası ani tıkanma ya da subakut stent trombozu düşünölen hastalar,
- Perkütan koroner girişimler sonrası ilk 9 ay içinde non invaziv testler ile yüksek risk tespit edilen hastalar,
- İnvasiv olmayan tetkikler ile yüksek risk tespit edilen hastalar,
- Ani kardiyak ölümden sonra yeniden canlandırma uygulanan hastalar,
- Devamlı ya da kısa süreli ventriköler taşikardi atağı olan hastalar,

- Prinzmetal Angina (vazospastik-özellikle sabahları olan) şüphesi olan hastalar (109, 138, 139).

Sınıf II a Endikasyonlar; Herkes tarafından kabul görmeyen ancak koroner anjiyografinin yapılmasının faydalı olduğu durumlar;

- Hastalığı ya da halsizliği nedeniyle non-invaziv testler ile riski değerlendirilemeyen hastalar,
- Medikal tedaviye cevap vermeyen hastalar,
- Klinik riski yüksek ya da stres testleri pozitif olan bazı meslek grubu çalışanları (pilot, otobüs şoförü, polisler gibi) (109; 138, 139).

Sınıf II b Endikasyonlar; Herkes tarafından kabul görmeyen koroner anjiyografinin yapılmasının daha az gerekli olduğu durumlar;

- Non invaziv testler ile düşük risk tespit edilen 2'den fazla riski faktörü taşıyan asemptomatik erkekler ile menopoza sonrası kadın hastalar,
- Önceden miyokard infarktüsü geçirmiş ve sol ventrikülü normal olan, non invaziv testler ile düşük risk grubunda olduğu tespit edilen hastalar,
- Başlangıçta düşük riski olan non invaziv testler ile yüksek risk tespit edilmeyen hastalar (109,138, 139)

Sınıf III Endikasyonlar; Koroner anjiyografinin yapılmaması gereken hatta zararlı olabileceği durumlar,

- Anginası olan ancak revaskülarizasyon istenmeyen hastalar,
- Revaskülarizasyondan fayda görmeyecek ve bu işlem için aday olmayan hastalar,
- By-pass sonrası uygulanan stress testlerinde iskemi bulguları olmayan hastalar,

- Normal koroner anjiyografiden sonraki 5 yıl içinde göğüste sıkıntı hisseden ancak objektif kriterler ile iskemi tespit edilemeyen hastalar (109, 138, 139).

2.5.4.2. Koroner Anjiyografinin Kontrendikasyonları

Koroner anjiyografinin yapılmasının mutlak kontrendike olduğu bir durum yoktur. Ancak akli dengesi yerinde olmayanlara yapılmama kararı verilebilir. Fakat bu durumlarda yapılması gerekiyorsa ailenin onayı alınarak karar verilmelidir. Bunların yanı sıra aşağıda belirtilen durumlarda koroner anjiyografi için mutlak olmasa da kontrendikasyon olabilir;

- Akut ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalar,
- Aktif gastrointestinal kanaması olan hastalar,
- Aktif infeksiyon varlığı olan hastalar,
- Akut inme riski ya da durumu yaşayan hastalar,
- Ağır anemi tablosunda olan hastalar,
- Abdominal anevrizmanın varlığı düşünülen hastalar,
- Kontrol edilemeyen hipertansiyona sahip hastalar,
- Kooperasyon bozukluğu olan hastalar,
- Semptomatik elektrolit bozukluğu bulunan hastalar,
- Dijitalis zehirlenmesi geçiren hastalar,
- Bilinen kontrast madde anafilaksisi olan hastalar,
- Koagülasyon bozuklukları bulunan hastalar,
- Çok kısa olan yaşam beklentisi (yaygın kanser metastazı) olan hastalar,

- Gebeliğin ilk 3 ayında bulunan hastalar,
- Dekompanse kalp yetersizliği ve akut pulmoner ödem tablosunda olanlar,
- Periferik damar hastalığı bulunan hastalar,
- Kreatin yüksekliği olan hastalar,
- Hastanın tedaviyi kabul etmemesi veya istememesi gibi durumlar için koroner anjiyografi işlemi kontraendikedir (109, 138, 139).

2.5.5. Ateroskleroz patogenezi

Endotel damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan; kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, antitrombotik, inflamasyonu önleyici görevleri olan dinamik bir organdır. Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay endotel hasarıdır. Endotelyal yapı ve fonksiyonların bozulması, endotel geçirgenliğinde ve lökosit adezyonunda artma, protrombotik/antitrombotik fonksiyonlar, büyüme faktörleri/inhibitörleri ve vazodilatör/vazokonstriktör maddelerin doğal dengesindeki bozulma gibi durumların sonucunda gelişir. Bunların hepsi birlikte aterogenezin başlatılması, devam ettirilmesi ve komplikasyonların gelişmesi için uygun koşullar sağlayan endotel disfonksiyonu adını alır. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir (120,119).

Disfonksiyone endotelden LDL transportu ateroskleroz patogenezinde en önemli mekanizmalardan biridir. Aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından çok önemlidir. Okside hale gelen LDL'yi alan makrofajlar, köpüksü hücre olarak adlandırılırlar (120, 121). Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler oluşur (117). Ortama salınan inflamatuvar sitokinler aterosklerotik plağın ilerlemesinde görev alırlar. Aterosklerozun erken dönemlerinde düz kas hücreleri plak bölgesine göç eder ve çoğalmaya başlar. Düz kas hücreleri, fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini arttırarak plağın fibröz başlığını oluşturur.

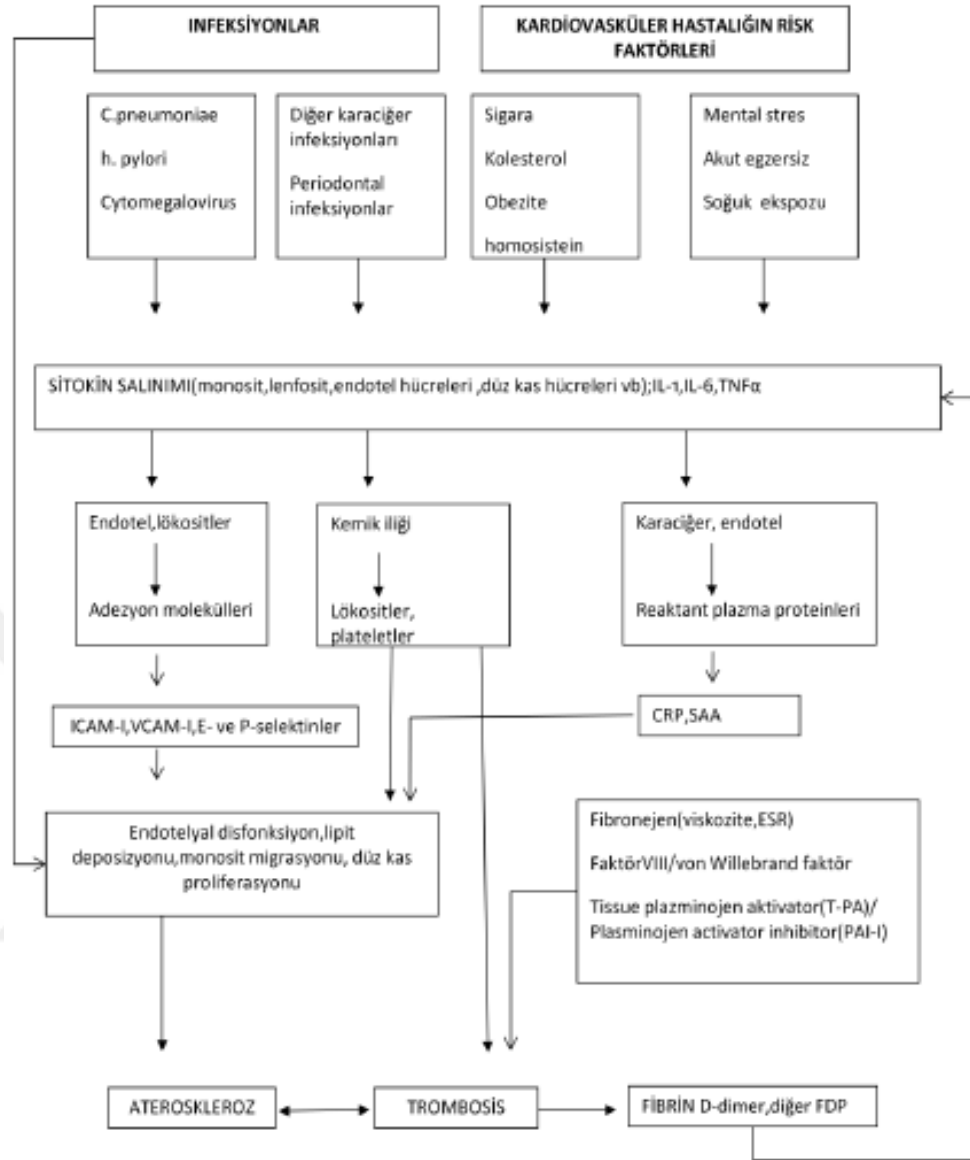
Böylece plak stabilizasyonun progresyonunda görev alırlar (123). Stabil plağın, hücre infiltrasyonları, kolesterol birikimi ve damar düz kas hücrelerinin proliferasyonundaki artış gibi çeşitli etkenlerle giderek büyümesi, arterde kan akımının azalmasına veya tamamen durmasına yol açabilmektedir (132).

Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar (124,133). Yırtılmayı takiben subendotelial yapının kanla teması sonucu trombosit agregasyonu uyarılır, salgılanan medyatörler aracılığı ile yıkım ürünlerinin etrafı hızla trombositlerle sarılarak trombüs gelişir. Plak yırtılması sonucu oluşan emboli akut koroner sendrom, serebral iskemi gibi ateroskleroz komplikasyonlarına yol açabilir (117).

2.5.6. Sitokinler ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Çalışmamızın kapsamında değerlendirdiğimiz IL-1, IL-6 ve TNF- α hasarlı dokulardaki epitel hücrelerinden, monositlerden ve lenfositlerden salgılanmaktadır. Bu sitokinler sırasıyla inflamatuvar yanıtın anahtar elementleri olan inflame damar duvarına lökositlerin kümelenmesini sağlayan adezyon moleküllerini, kemik iliğinden lökositleri, karaciğerden veya endotelden plazma proteinlerinin salımını indüklemektedirler. Epidemiyolojik çalışmalar IL-6 ve TNF- α 'nın plazma düzeyinin kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili olduğunu belirlemişlerdir (125,126).

Akut ve kronik inflamatuvar yanıtın bir parçası olarak IL-6, trombosit ve nötrofillerin kemik iliğinden kan dolaşımına geçişini stimüle etmektedir. Kandaki total lökosit sayısının artması, iskemik koşullar altında aktive olmuş monosit ve nötrofiller tarafından meydana getirilen mikrovasküler tıkanmayı da içine alan bir grup potansiyel mekanizma ile ateroskleroz, tromboz ve iskemi tetiklenebilmektedir (Şekil 2, 127).



Şekil 2. İnfeksiyon, inflamasyon ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki (127)

Temel olarak, IL-1 ve TNF- α , insan aterosklerotik lezyonlarında ekspres edilen IL-6'nın üretilmesi için düz kas hücrelerini uyarır (128). Akut koroner sendromlu hastaların serum örneklerinde IL-10 düzeylerinin azalması kardiyovasküler riskin artması ile ilişkilidir (129). Stabil olmayan angina hastalarında stabil angina olanlara göre anlamlı derecede düşük serum IL-10 konsantrasyonları olduğunu bildirilmiştir (130). Buna göre, düşük IL-10 düzeylerinin klinik instabilite ile ilişkili olduğu gösterilmektedir ve IL-10 plak stabilitesini koruyarak aterogenezde bir koruyucu rolü olduğu hipotezi ortaya çıkmıştır (131). Ancak çelişkili sonuçlar da yayınlanmıştır (134). IL-10'un düzeyinin akut miyokard

enfarktüsülü hastalarda yükselmesinin, tromboz, plak yırtılması ve kalp hasarı ile ilişkili IL-6 ve TNF- α plazma konsantrasyonları ile değerlendirilen, sistemik proinflatuvar aktivite ile korele olduğu söylenmiştir (130).

2.5.7. Akut Faz Proteinleri ve Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki

Son yıllarda da ateroskleroz ve akut koroner sendromların gelişiminde inflamasyonun rolünün daha iyi anlaşılması ile birlikte kardiyovasküler hastalık riskinin belirlenmesinde akut faz proteinleri kullanılmaya başlanmıştır (54). CRP'nin ince aterom kapsülünde bulunması ve plaklarda CRP artıklarının immünohistokimyasal yöntemlerle saptanması, plak destabilizasyonunda serum CRP ile belirlenen inflamasyonun önemli bir öge olduğu görüşünü doğrulamaktadır (45,46,52). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından 2003 yılında hs-CRP ölçümünün inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğu ve kardiyovasküler risk değerlendirmesinde diğer kanıtlanmış risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (53).

Ateroskleroz ve inflamasyon arasındaki ilişkinin ortaya konması PTX3'ün aterosklerozdaki rolüne ilişkin çalışmalara da hız vermiştir. PTX3'ün kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisine ait ilk bulgular, PTX3'ün monosit ve endotel hücrelerinde doku faktörünü uyararak potansiyel bir aterojenik etkiye sahip olduğu yönündedir (58).

Aterosklerotik lezyonlarda ve endotel hücrelerinde SAA'nın eksprese edildiğinin gösterilmesi, plak rüptür bölgesinden alınan kan örneklerinde SAA düzeyinin periferik kandan daha yüksek olduğunun saptanması SAA'nın aterosklerozda rol alan lokal etkili bir biyomolekül olduğunun ileri sürülmesine yol açmıştır. Hatta, akut miyokard enfarktüsülü hastalarda yapılan bu çalışmada SAA'nın, akut miyokard enfarktüsünde tanı koydurucu değerinin diğer akut faz proteinlerine göre daha yüksek olduğu sonucuna varılmıştır (62). SAA proinflatuvar etkilerini monosit ve nötrofillerin kemotaksisini arttırarak ve IL-1 β , TNF- α gibi sitokinlerin üretimini uyararak gösterir. Potansiyel proaterojenik etkilerini ise doku faktörü

aracılığı ile trombüs oluşumunu arttırması sonucu ya da matriks metalloproteinazları uyarımı ile aterosklerotik plakta destabilizasyona yol açarak göstermektedir (67).

Kardiyovasküler olay riski daha yüksek hipertansif hastalarda SAP'ın anlamlı olarak azalmış olduğu saptanmıştır. Castano ve ark SAP'ın, inflamasyon bölgelerinde zamanla ortamdan kaldırılan kompleman proteinleri ile benzerlikler paylaşılabileceğini ve plazma konsantrasyonunun düşeceğini bildirmişlerdir (72).

2.5.8. Periodontal Hastalık ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

KVH için tanımlanan risk faktörleri hastalığın tüm klinik ve epidemiyolojik özelliklerini tamamen açıklayamamaktadır. Son yirmi yılda, oral inflamatuvar hastalıklar, KVH ve mortalite için ek risk faktörleri olarak araştırılmıştır (147).

Uzun süre boyunca periodontal infeksiyonların yalnızca marjinal periodonsiyuma lokalize olduğuna ve böylece sağlıklı bireylerde sistemik etkilerinin var olmadığına dair kabul gören bir görüş mevcutken, yeni kanıtlar ile çeşitli inflamatuvar göstergelerin periodontitise sahip bireylerde etkilenmemiş kontrol grupları ile karşılaştırıldığında artmış serum düzeyleri ile sistemik inflamasyonun varlığı rapor edilmiştir (140,141,146).

Yapılan çalışmalarda paylaşılan diğer risk faktörleri ile ilgili uyumlama yapıldığında şiddetli periodontal hastalığın KVH için %25-90 oranında risk oluşturduğu gösterilmiştir (142). Bu ilişkiyi açıklayan mekanizma halen net bir şekilde anlaşılmamıştır ve araştırmacılar vasküler hücrelere invaze olan bakteriyemi ve dolaşan sitokin düzeyinin artışına bağlı olarak aterojenik sürecin hızlandığı iddiası üzerinde durmaktadır (143).

Periodontal infeksiyon ve KVH arasındaki olası bağlantıyı açıklayabilecek bağımsız veya birlikte rol oynayabilen dört yol öne sürülmüştür;

1. Trombositler üzerine bakterilerin direkt etkisi: Bu yolu destekleyen iki oral bakteri *P. gingivalis* ve *S. sanguis* 'in salgıladıkları virülans faktörleri arasında kolajen-benzeri trombosit agregasyon ilişkili proteinler

mevcuttur. Bunlar *in vitro* ve *in vivo* ortamda trombosit agregasyonuna neden olmaktadır (122,145).

2. Otoimmün yanıtlar: Bu yol otoimmün mekanizma üzerinden rol oynayabilmektedir, çünkü antikorların periodontal bakteriler ve insan ısı-sok proteinleri ile çapraz etkileşime girdikleri saptanmıştır (145,122).
3. Endotelial hücrelere ve makrofajlara bakterinin invazyonu ve/veya alınması: Spesifik bazı oral patojenlerin ateromatöz dokularda varlığı çeşitli çalışmalarda da gözlenmiştir (17,122,144,163,164,165,166).
4. Pro-inflamatuvar medyatörlerin endokrin-benzeri etkileri: Sistemik pro-inflamatuvar medyatörler vasküler dokularda endokrin-benzeri etkiler için düzenlenmiştir. Çalışmalar tutarlı bir şekilde CRP ve fibrinojen düzeylerinde periodontal hastalığa sahip bireylerde artış olduğunu göstermektedir (91,122).

2.6. Sistemik İflamasyonun Belirlenmesinde Tam Kan Parametrelerinin Rolü

Sistemik inflamasyonu tespit için yaygın olarak kullanılan çeşitli parametreler vardır. Birden fazla belirtecin kombinasyonu prognostik parametreleri tanımlamak için daha anlamlıdır (235). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tromboz, anjiyogenez, inflamasyon ve immünitede; trombosit ve trombosit kaynaklı ajanların rolü vurgulamaktadır. Kan damarlarında herhangi bir yer zarar alırsa trombosit aktivasyonu öncelikle hemostaz sürecinde oluşur. Bunun yanı sıra, trombosit aktivasyonu da akut ve kronik inflamatuvar yanıt sürecinde gerçekleşir. İflamasyon, trombositlerin bazı morfolojik değişikliklere uğramasına neden olur. Trombositler etkinleştirme sırasında büyük bir yüzeye ulaşmak için kendi şeklini değiştirirler. Trombosit aktivasyonu trombositlerde şişlik ve yalancı ayak oluşumundan kaynaklanan MPV ve PDW' de bir artışa neden olur (189).

Düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda, trombüsdeki büyük trombositlerin artmasıyla, MPV değerleri artabilir. Öte yandan, yüksek dereceli inflamatuvar

koşullarda, inflamasyon bölgesinde büyük trombositlerin tüketimi MPV düzeylerinde bir azalmaya neden olabilir (189, 190).

MPV'nin değerlendirilmesi kolay ve tekrarlanabilir bir biyokimyasal parametre olduğu kanıtlanmıştır. Artan trombosit reaktivitesinin bir göstergesi ve kardiyovasküler atakların belirleyicisi olarak görülebilir. MPV'nin arteriyel hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda yüksek olduğu onaylanmıştır. Yüksek trombosit reaktivitesi tromboksan ve adezyon moleküllerinin sentezinin artmasıyla sonuçlanır (202).

İnsülin-benzeri büyüme faktörü 1(IGF-1), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) veya transforme edici büyüme faktörü β (TGF- β) gibi büyüme faktörlerinin doğal kaynakları olması nedeniyle trombositler, birçok süreçte önemli role sahip neden olmuşlardır. Bunlar, inflamasyon, anjiyogenez, dokuların tamir ve rejenerasyonudur (189). Daha önce yapılan birçok çalışma lökosit sayısı ve KVH arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. Diğer risk faktörlerinin eklenmesi de KVH insidansı ve lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi ortadan kaldıramamıştır (53).

Son çalışmalarda periodontitis hastalarında düşük eritrosit sayıları, az hematokrit düzeyleri, düşük hemoglobin düzeyleri ve yüksek ESR (eritrosit sedimentasyon oranı) değerleri bildirilmiştir. Azalmış kan sayımları için belirtilen olası etiyoloji kemik iliğindeki periodontal hastalıktan kaynaklanan pro-inflamatuvar sitokinler tarafından eritropoezisin baskılanması olmuştur (191). Bu durum kronik hastalık anemisi olarak adlandırılır ve kronik infeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ya da neoplastik düzensizliklerde meydana gelen anemi olarak tanımlanmaktadır. (191,192).

2.6.1. Sistemik İnflamatuvar Yük

Literatürde periodontitis, kardiyovasküler hastalıklarda potansiyel bir risk faktörü olarak yukarıda da özetlendiği gibi kabul edilmektedir (148). Oral infeksiyonlara karşı konak yanıtının uyarılması vasküler hasar ve kan pıhtılaşmasının indüklenmesine neden olabileceği gösterilmiştir. Çalışmalar periodontal bakteri

yükünün karotis intima-media kalınlığı ve artmış serum lökosit (WBC) sayımı ile bağlantılı olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak, periodontitis ile bağlantılı bir bakteri olan *P. gingivalis*, karotid aterosklerotik plaklarda saptanmıştır (148).

Birçok araştırma, bakteriyel sistemik maruziyetin periodontal hastalığın tek başına olmasıyla karşılaştırıldığında KVH için daha uygun bir biyolojik risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir (149,150,151). Periodontitisin sistemik inflamatuvar etkilerinin kardiyovasküler hastalıklar, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, pnömoni, romatoid artrit, metabolik sendrom, kanser ve kronik böbrek hastalığı gibi çeşitli hastalıklar ile ilişkisi gösterilmiştir (22,152,167,168,169,170).

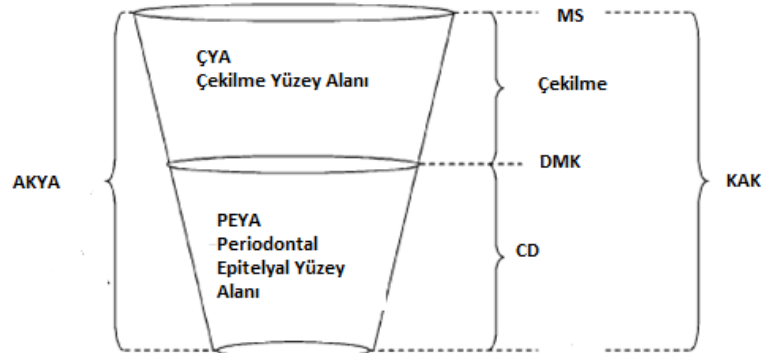
Periodontitis klinik tanısı genellikle periodontal cep ve klinik ataçman kaybı varlığı ve derecesi ile radyografik olarak değerlendirilen alveoler kemik kaybı patern ve derecesine dayanmaktadır. Periodontitis için ne genel bir test ne de evrensel bir eşik değeri vardır. Fakat alveol kemiği düzeyi, cep derinliği ve sondlamada kanama periodontitisi tanımlayan parametreler arasında yer alır (153).

Birçok çalışma periodontitisi sürekli olmayan değişken olarak kabul etmiştir. Bu çalışmalar hastaları etkilenmemiş ya da hafif, orta, şiddetli olarak etkilenmiş şeklinde sınıflandırmak için belirli bir eşik (cut-off) değerlerini kullanmışlardır (16). Periodontitis ve sistemik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu bildiren bazı çalışmalar ceplerin yüzey alanının avuç içi ya da ön kolun ventral yüzeyi kadar olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada ataçman kaybı yüzey alanıyla periodontitisin lineer ölçümü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (154).

2.6.2. Sistemik İnflamatuvar Yükün Belirlenmesi

Hujoel ark. tarafından ataçman kaybının toplam yüzey alanı için sayısal bir sınıflandırma bulunmuştur (154). Ataçman kaybı yüzey alanı (AKYA) ataçman kaybı nedeniyle ortaya çıkmış kök yüzey alanının miktarını ifade eder. AKYA 'yı hesaplamak için bir dişin çevresinde yapılan sondlama değerleri kullanılır. Bu sondlamada mine sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafe ölçülür. Periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ise AKYA'dan çekilme yüzey alanının çıkarılmasıyla bulunur. Yani, AKYA inflamasyonlu periodontal doku miktarını

belirlemek için kullanılamaz. Dolayısıyla AKYA'nın KAK, PEYA'nın ise CD ölçümleri kullanılarak hesaplandığı söylenebilir.



Şekil 3. İnflamatuvar yükünü miktarının belirlenmesi (16)

Ancak, PEYA hala inflame cep epitel yüzey alanını ölçmez. Sonuçta, PEYA sağlıklı cep epitelini de içerir. Sağlıklı cep epiteli daha az sayıda inflamatuvar hücre içerir ve dolaşıma girmeye çalışan bakterilere karşı etkili bir engel teşkil edebilir. Bu nedenle, PEYA'nın sağlıklı epitelden oluşan bir kısmı inflamatuvar yüke katkıda bulunmayabilir.

PEYA'nın inflamasyonlu kısmını hesaplamak için PEYA'nın SK'dan etkilenen kısmının hesaplanması önerilmiştir. Sonuçta SK azalmış kolajen yoğunluğu, artan kan damarı yoğunluğu ve fragilitesi, epitel kalınlığı ve epitelyum bütünlüğünde azalmayı yansıtır. İnce, fragil ve hatta devamlılığı bozulmuş cep epiteli oral bakterilerin sistemik dolaşıma geçmesi için bir giriş olarak hizmet edebilir. Ayrıca, SK inflamatuvar hücrelerin yoğun infiltrasyonu ile karakterize edilir. Bu inflamatuvar hücreler, sistemik inflamatuvar yanıt veya çapraz reaktivite sağlanmasında önemli bir rol oynayabilir. Periodontitisin yarattığı sistemik inflamatuvar yüke katkı sağlayan ana unsur kanama yüzey alanı ya da periodontal inflame yüzey alanıdır (PIYA) (16).

Kardiyovasküler hastalık ve periodontitis ilişkisi birçok çalışmayla ortaya konmuştur. Kronik periodontitisin infeksiyöz ve inflamatuvar yükünün önemli bir sistemik etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (224). Çeşitli sistemik hastalıklar, özellikle de KAH için bağımsız bir risk faktörü olan periodontitisin oluşturduğu inflamatuvar yükün belirlenmesi iki hastalık arasındaki ilişkiyi daha fazla aydınlatabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi (SDÜ) Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (19.03.2014/38). Araştırmamıza SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda KAH şüphesiyle koroner anjiyografiye giren 77 hasta dahil edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

SDÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'nde KAH şüphesiyle anjiyografi yapılacak 30-75 yaşları arasındaki gönüllü hastalar

3.2. Çalışmanın Hariç Bırakılma Kriterleri

30 yaşından küçük olmak, daha önceden KAH tanısı ve tedavisi almış olmak, diabetes mellitus tanısı almış ve tedavi görüyor olmak, statin ve antihipertansif ilaç olarak kalsiyum kanal blokörü kullanımı, hamilelik, laktasyon, son 3 ay içinde periodontal parametrelerde farklılık oluşturabilecek antiinflamatuvar ve/veya antibiyotik kullanmış olmak, son 6 ay içinde periodontal tedavi görmüş olmak, romatolojik ve malign hastalık öyküsü varlığı

Çalışmaya katılım kriterlerine uyan gönüllü bireyler anjiyografi öncesi alınan periodontal parametre kayıtları ve anjiyografi sonuçları göz önüne alınarak aşağıdaki şekilde gruplandırıldı:

KAH(+)P(+): KAH ve periodontitisi olan

KAH(+)P(-): KAH olan, periodontitisi olmayan

KAH(-)P(+): KAH olmayan, periodontitisi olan

KAH(-)P(-): KAH ve periodontitisi olmayan bireyler

3.3. Anamnez, Sosyodemografik ve Antropometrik Kayıtlar

Ayrıntılı medikal anamnezleri dahilinde hastaların hipertansiyon gibi bilinen hastalıkları ile kullandıkları ilaçlar, sigara tüketimi, ortalama yıllık geliri, eğitim durumunu da içeren demografik özellikler; yaş, cinsiyet, boy, kilo, bel ve kalça çevrelerinin genişliği gibi antropometrik özellikler her birey için kayıt edildi.

3.4. Serum Örneklerinin ve Eldesi ve Saklanması

Çalışmaya katılan tüm bireylerden SDÜ Kardiyoloji Anabilim Dalı'na ilk başvurduklarında Kardiyoloji ABD tarafından rutin laboratuvar testleri için 8 ml'lik jelli tüplere antekübital venden antiseptik kurallara uyularak açlık kan örnekleri alındı. Çalışmamızda kan örneklerinde MPV çalışma süresinin örneklemeden sonra en fazla 30 dakika içinde olmasına dikkat edildi (245). Çalışılacak biyokimyasal parametreler için kan örneklerinden 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj sonrasında serum elde edildi. Elde edilen serum örnekleri derhal porsiyonlara ayrılarak biyokimyasal parametrelerin (IL- 1, IL- 6, IL- 10, TNF- α , SAA, SAP, PTX 3, hs-CRP) çalışılacağı güne kadar -80 °C'de saklandı.

3.5. Klinik Periodontal Kayıtlar

Anjiyografi öncesinde tüm hastaların periodontal muayenesi yapıldı. Klinik muayenede sondlamada cep derinliği (CD) ve klinik ataçman kaybı (KAK) her hastada varolan dişlerin 6 bölgesinden (meziobukkal, midbukkal, meziolingual, distobukkal, midlingual, distolingual) kaydedildi. Cep derinliği William's sonduyla (Hu-Friedy, United States) her bir dişin serbest dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe; KAK ise mine-sement sınırından (MS) cep tabanına kadar olan mesafe olarak ölçüldü. Sondlamada kanama sistemik inflamatuvar yükün belirlenmesi amacıyla altı bölgeden (meziobukkal, midbukkal, meziolingual, distobukkal, midlingual, distolingual) var/ yok olarak kaydedildi. Sondlamada kanama yüzdesi hesaplamak için tek bir bölgede bile kanama varsa (+) olarak değerlendirildi ve mevcut diş sayısına göre kanama (+) olan diş sayısının yüzdesi hesaplandı. Ayrıca her hasta için ağızda bulunan diş sayısı da kaydedildi. Klinik periodontal kayıtlar

daha önce kendi içinde kalibre olmuş bir araştırmacı tarafından yapıldı (Dt. Başak Temelli).

Periodontitis tanısı 1999 Periodontal Hastalıkların Konsensüsü' ne göre klinik kriterler dikkate alınarak konuldu (20). Çalışmada periodontitis, aynı dişte olmamak üzere iki veya daha fazla interproksimal bölgede 4 mm'ye eşit veya daha fazla ataçman kaybı ve 4 mm'ye eşit veya daha fazla cep derinliği olması ya da bir bölgede 5 mm'ye eşit veya daha fazla olmasına göre tanımlanmıştır (291).

3.6. Sistemik İnflamatuvar Yükün Belirlenmesi

Bu amaçla Nesse ve ark. tarafından ataçman kaybının toplam yüzey alanını hesaplayan form kullanıldı (16). Formda ilgili boşluklar doldurulduğunda periodontal inflame yüzey alanı (PIYA), periodontal epitelyal yüzey alanı (PEYA) ve diğer değerler elde edildi.

3.7. Biyokimyasal Analiz

Venöz kan örnekleri 12 saatlik açlık sonrası sabah 08:30'da alınmıştır. Numuneler 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek serumları ayrılmış ve çalışılması planlanan parametre sayısına göre porsiyonlanarak -80 °C'de çalışılincaya kadar saklanmıştır.

Aşağıda çalışılan parametreler, birimleri, hassasiyet sınırları ve kit markaları verilmiştir:

1. İnsan Serum Amiloid A [(µg/mL), 1.05 µg/mL, SunRed Biotechnology Company, Çin],
2. İnsan Serum Amiloid P [(µg/mL), 0.5 µg/mL (Assaypro, ABD)],
3. İnsan IL 1β [(pg/ mL), 0.3 pg/ml, eBioscience, Avusturya],
4. İnsan TNFα [(pg/mL), 2.3 pg/ml, eBioscience, Avusturya],
5. İnsan IL 10 [(pg/ mL), (eBioscience, Avusturya)],
6. İnsan IL 6 [(pg/ mL), 0.92 pg/ml, eBioscience, Avusturya],
7. İnsan Pentraxin 3 (PTX3) [(ng/ mL), 0.051 ng/ml, SunRed Biotechnology Company, Çin] ticari kitler kullanılarak ELISA yöntemiyle çalışılmıştır. Her bir parametre için 8 farklı konsantrasyonda standart kullanılarak standart absorbans grafiği elde edilmiş ve numunelerde herbir test düzeyi bu grafikler ile saptanmıştır.
8. hsCRP (mg/ L) ise immunoturbidimetrik yöntemle Beckmann Coulter AU5400 (ABD) cihazıyla çalışılmıştır.

3.8. İstatistiksel Analiz

Örneklem büyüklüğünün belirlenmesi ve güç analizi

Örnek büyüklüğü, tip 1 hata (0.05), hedeflenen güç (0.80), ortalamalar arasındaki beklenen fark ($\delta= 2$) ve standart sapma değerine göre ($\sigma= 2$) hesaplandı ve ortalamalar arasında anlamlı bir fark bulunabilmesi için çalışma gruplarının her birinde bulunması gerekli olan minimum örnek genişliği 16 olarak hesaplandı (234). Her gruba 20'şer birey alınmasına karar verildi. Araştırma sonunda elde edilen değerlere göre her karşılaştırmanın güç analizi ise NCSS/PASS programı kullanılarak hesaplandı.

Parametrelerin tanımlayıcı istatistikleri medyan (minimum-maksimum) olarak verildi. Gruplar arası farklılıkları belirlemek amacıyla sürekli parametreler için Kruskal-Wallis testi, kategorik parametreler için Ki-Kare testi kullanıldı ($p<0,05$). Farklılığın hangi gruplar arasında olduğu Mann-Whitney U testi (Tip-1 hatayı önlemek amacıyla Bonferroni düzeltmesi ile) kullanılarak belirlendi ($p<0,0125$). Parametreler arası korelasyonların belirlenmesi amacıyla parametrik koşullarda Pearson korelasyon testi, non-parametrik koşullarda Spearman korelasyon testi kullanıldı. Tüm istatistiksel analizler ticari bir yazılım paketi kullanılarak yapıldı (SPSS 15,0, Chicago, IL, USA).

4. BULGULAR

Çalışmaya yaşları 33 ve 71 arasında değişen 30 kadın, 47 erkek toplam 77 gönüllü birey katıldı.

4.1. Sosyodemografik ve Antropometrik Bulgular

Bireylerin sosyodemografik, antropometrik, medikal anamnez bulguları Tablo 1’de verildi. Yaş haricinde hiçbir sosyodemografik parametre (cinsiyet, eğitim durumu, gelir) gruplar arasında farklılık göstermedi ($p>0,0125$, Tablo 1). Yaş KAH hastalarını içeren gruplarda KAH olmayan gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0,0125$, Tablo 1). KAH grupları ve KAH olmayan gruplar periodontitis varlığı ve yokluğunda kendi aralarında farklılık göstermediler ($p>0,0125$, Tablo 1).

Antropometrik veriler incelendiğinde (VKİ ve BK) gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi ($p>0,0125$, Tablo 1). Benzer durum çalışmaya katılan bireylerin medikal anamnezlerinde sorgulanan sigara kullanımı için de geçerli idi. Sigara kullanımı ile ilgili olarak gruplar arasında farklılık bulunmadı ($p>0,0125$, Tablo 1).

Tablo 1. Çalışma popülasyonunun sosyodemografik ve antropometrik özellikleri [Median (minimum-maksimum)]

	KAH(+)P(+) (n=20)	KAH(+)P(-) (n=20)	KAH(-)P(+) (n=21)	KAH(-)P(-) (n=16)
Yaş	59,5 (46-68)	57,5 (44-65)	50 (42-71)	49 (33-65)
Cinsiyet	7K, 13E	6K, 14E	7K, 14E	10K, 6E
Yıllık gelir (TL)	13800 (2400-60000)	13200 (8400-48000)	12000 (2400-36000)	14400 (6000-48000)
Boy (m)	1,671 (1,5-1,8)	1,7 (1,5-1,84)	1,65 (1,5-1,8)	1,62 (1,5-1,8)
Kilo (kg)	75 (56-103)	77,5 (45-103)	75 (67-88)	72 (60-97)
VKİ (kg/m ²)	27,021 (18,29-40,23)	26,99 (19,2-36,06)	28,04 (21,6-34,37)	29,341 (22,08-39,11)
Bel (cm)	93,5 (65-122)	96 (61-120)	93 (78-120)	88,5 (68-115)
Kalça (cm)	110 (85-120)	109 (89-114)	109 (87-125)	109,5 (94-125)
BK	0,86 (0,08-1,1)	0,89 (0,68-1,09)	0,86 (0,72-1,09)	0,81 (0,7-1,17)
Sigara (+/-)	1/19	4/16	5/16	0/16

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, BK: Bel kalça oranı, K: kadın, E: erkek

4.2. Dental ve Periodontal Bulgular ve Sistemik İnflamatuvar Yük Parametreleri

Dental ve periodontal muayene bulguları Tablo 2’de sunuldu. Diş sayısı incelendiğinde KAH(-)P(-) grubun bireylerinin, KAH(+)P(+) ve KAH(-)P(+) gruplarından daha fazla olduğu bulundu ($p<0,0125$, Tablo 2). Ayrıca KAH(+)P(+) ile KAH(-)P(+) arasında ve KAH(+)P(-) ve KAH(-)P(-) gruplar arasında periodontal parametreler ve sistemik inflamatuvar yük parametreleri farklılık göstermedi ($p>0,0125$, Tablo 2). Ancak KAH(-)P(+) ve KAH(+)P(+), KAH(+)P(-) ve KAH(-)P(-) gruplarından daha yüksek periodontal ve sistemik inflamatuvar yük parametre düzeyleri sergilediler ($p<0,0125$, Tablo 2).

Tablo 2. Dental ve periodontal muayene bulguları [Median(Minimum-Maksimum)]

	KAH(+)P(+) (n=20)	KAH(+)P(-) (n=20)	KAH(-)P(+) (n=21)	KAH(-)P(-) (n=16)	P
Diş sayısı	22,5 (10-30)	23,5 (9-31)	24 (9-28)	28 (16-30)	0,011* 0,006† 0,003‡
CD (mm)	3,185 (2,23-4,16)	2,12 (1,4-2,75)	3,41 (2,75-4,26)	1,955 (1,33-2,45)	0,000§ 0,000* 0,000¶ 0,000‡
KAK (mm)	3,59 (3,03-4,46)	2,125 (1,65-2,84)	3,73 (2,75-6,35)	1,99 (1,73-2,57)	0,000§ 0,000* 0,000¶ 0,000‡
SK (%)	45,86 (27,01-79,48)	16,66 (6,14-45,37)	45,83 (15,97-87,03)	19,775 (7,5-40,47)	0,000§ 0,000* 0,000¶ 0,000‡
PİYA (mm ²)	691,825 (174,04-1212,09)	124,72 (28,13-427,26)	625,02 (305,43-1787,09)	200,21 (28,13-427,11)	0,000§ 0,000* 0,000¶ 0,000‡
PEYA (mm ²)	1526,07 (563,82-2554,74)	944,37 (326,31-1225,1)	1434,46 (598,93-2398,92)	875,205 (674,83-1224,7)	0,000§ 0,001* 0,000¶ 0,000‡

CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey alanı, *: KAH(+)P(+) ve KAH(-)P(-) arasında anlamlı farklılık; †: KAH(+)P(-) ve KAH(-)P(-) arasında anlamlı farklılık; ‡: KAH(-)P(+) ve KAH(-)P(-) arasında anlamlı farklılık; §: KAH(+)P(+) ve KAH(+)P(-) arasında anlamlı farklılık; ¶: KAH(+)P(-) ve KAH(-)P(+) arasında anlamlı farklılık

4.3. Tam Kan Analizi ve Biyokimyasal Parametreler

Tam kan analizi (MPV, RDW, PDW, trombosit sayısı, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı, lipid profili (TCH, HDL, LDL)) ve diğer biyokimyasal parametre değerleri (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , SAA, SAP, hs-CRP, PTX 3) ve gruplar arası karşılaştırmalar Tablo 3 ve Tablo 4'de sunuldu. Tam kan analizi ile ilgili parametrelerden sadece PDW gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi ($p<0,0125$). KAH(+)P(+) hastalarda PDW düzeyleri diğer tüm gruplardan anlamlı derecede yüksekti ($p<0,0125$, Tablo 3). Diğer biyokimyasal parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p>0,0125$, Tablo 4).

Tablo 3. Tam kan analizi ve gruplar arası karşılaştırmalar

	KAH(+)P(+) (n=20)	KAH(+)P(-) (n=20)	KAH(-)P(+) (n=21)	KAH(-)P(-) (n=16)	p
MPV (fL)	9,15 (6,7-11,6)	8,25 (7,1-9,6)	8,2 (7,2-9,3)	7,85 (7,2-9,4)	
RDW (%)	14 (12,3-17,2)	14,1 (12,8-16,3)	13,6 (12,3-20,3)	13 (12,3-16,6)	
PDW (%)	17 (15,7-18,3)	16,35 (15,7-17,4)	16,6 (15,9-17,3)	16,45 (15,9-16,9)	0,011* 0,001§ 0,017**
Trombosit sayısı (10 ³ /µL)	205,5 (134-530)	221 (151-425)	234 (152-338)	234 (179-39)	
Lökosit sayısı (10 ³ /µL)	7,6 (4,5-11,5)	8,3 (5,8-12,1)	7,4 (3,6-10)	6,5 (4,9-19,1)	
Eritrosit sayısı (10 ³ /µL)	4,99 (3,86-5,74)	4,78 (3,16-5,59)	4,94 (4,46-6,11)	5,075 (4,18-6,3)	
Nötrofil /Lenfosit	2 (0-5)	2 (1-3)	2 (1-6)	1,5 (1-3)	
Total kolesterol (mg/dl)	186 (106-291)	164 (109-389)	171 (109-232)	182 (129-261)	
HDL (mg/dl)	46,5 (31-56)	42 (25-65)	46 (33-54)	46 (34-75)	
LDL (mg/dl)	118 (51-347)	113 (46-400)	102 (46-193)	115 (72-166)	

MPV: Ortalama Trombosit Hacmi, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği *: KAH(+)P(+) ve KAH(-)P(-) arasında anlamlı farklılık; †: KAH(+)P(-) ve KAH(-)P(-) arasında anlamlı farklılık; ‡: KAH(-)P(+) ve KAH(-)P(-) arasında anlamlı farklılık; §: KAH(+)P(+) ve KAH(+)P(-) arasında anlamlı farklılık; ¶: KAH(+)P(-) ve KAH(-)P(+) arasında anlamlı farklılık; **: KAH(+)P(+) ve KAH(-)P(+) arasında anlamlı farklılık

Tablo 4. Biyokimyasal parametre değerleri (IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , SAA, SAP, hs-CRP, PTX 3)

	KAH(+)P(+) (n=20)	KAH(+)P(-) (n=20)	KAH(-)P(+) (n=21)	KAH(-)P(-) (n=16)
IL-1 β (pg/ mL)	8,2 (3,8-24)	7,5 (3,4- 11,1)	8 (3,2-18)	2 (3,5- 11)
IL-6 (pg/ mL)	2,2 (1- 5,8)	2,1 (1-6,08)	2 (0,9- 3,5)	0,5 (0,9-2,8)
IL-10 (pg/ mL)	1,2 (0,1-7)	1,3 (0,08-3,8)	1,2 (0,02-3,2)	0,6 (0,9-2,3)
TNF- α (pg/ mL)	0,5 (0,02 - 2)	0,4 (0,08-0,88)	0,5 (0,08-1,6)	0,3 (0,03-0,9)
hs-CRP (mg/ L)	2,8 (0,9 -18)	5,6 (0,9-49,4)	1,5 (0,9-2,9)	2,9 (0,9-12,15)
SAA (μ g/mL)	2,2 (0,1 -7,1)	1,7 (0,4-4,2)	2 (0,6- 5,18)	1,2 (0,2-4,6)
SAP (μ g/mL)	135 (75-183)	144 (72-191)	142 (92-192)	30 (40-169)
PTX3 (pg/ mL)	2,9 (0,7-7)	1,4 (1,4- 7,9)	2 (1,3-3,05)	1,1 (0,9-4,85)

IL: İnterlökin, SAA: Serum Amiloid A, SAP: Serum Amiloid P, PTX3: Pentraksin 3

4.4. Korelasyonlar

Parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar Tablo 5- 11’de görölmektedir. Tablo 5’te tüm çalışma grubuna ait (n=77), Tablo 6’da KAH hastalığı olan gruplara ait (periodontitis olan ve olmayan, n=40) Tablo 7’de ise KAH olmayan gruplara ait (periodontitis olan ve olmayan, n=37) korelasyonlardan anlamlı olanlar sunuldu. Analiz sonrası sadece periodontal parametreler ve sistemik inflamatuvar yük parametrelerinin (PİYA-PEYA) diğer parametrelerle yaptığı anlamlı bulunan korelasyonlar sunuldu.

Tablo 5. Tüm çalışma grubuna (n=77) ait parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar

Parametreler	rho	P
Yaş – Diş Sayısı	-0,412	<0,05
Yaş - KAK	0,234	P = 0,041
Yaş - MPV	0,264	P = 0,021
Diş Sayısı – KAK	-0,323	P = 0,004
Diş Sayısı – SK	-0,363	P = 0,001
PİYA – MPV	0,246	P = 0,031
PİYA – PDW	0,240	P = 0,036
PİYA – Lenfosit Sayısı	-0,228	P = 0,046
KAK – PDW	0,243	P = 0,033
SK – Eritrosit Sayısı	0,271	P = 0,017
IL10- CD	0,240	P = 0,035
TNF- α - SK	0,276	P=0,015

CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, MPV Ortalama Trombosit Hacmi, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflamasyon Yüzey Alanı, PDW: Trombosit Dağılım Genişliği, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, IL: İnterlökin, SAA: Serum Amiloid A, SAP: Serum Amiloid P, PTX3: Pentaksin 3, BK: Bel Kalça Oranı

Tablo 6. KAH(+) olan gruplara ait (P(+)) ve P(-), n=40) parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar

Parametre	rho	p
VKİ-SK	0,567	0,009
Diş sayısı-KAK	-0,573	0,008
Diş sayısı-SK	-0,591	0,006
CD-LDL	-0,515	0,02
CD-IL-10	-0,462	0,04

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, SK: Sondlamada Kanama, IL: İnterlökin

Tablo 7. KAH hastalığı olmayan gruplara ait (periodontitis olan ve olmayan, n=37) parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlar

Parametre	rho	p
Diş sayısı- Nötrofil sayısı	0,447	0,048
PİYA-total kolesterol	-0,546	0,013
PİYA-LDL	-0,630	0,003
PİYA-SAA	0,453	0,045
PİYA-PTX3	0,635	0,003
CD-RDW	0,445	0,049
CD- TNF- α	0,482	0,032

VKİ: Vücut Kitle İndeksi, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, SAA: Serum Amiloid A, PTX3: Pentraksin 3

Tablo 8. KAH(+) P(+) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar

Parametreler	rho	p
BK- SK	0,567	P = 0,009
Diş sayısı – KAK	-0,574	P= 0,008
Diş sayısı – SK	-0,591	P= 0,006
Diş sayısı - PEYA	0,689	P = 0,001
IL-10-CD	0,455	P=0,044

BK: Bel Kalça Oranı, SK: Sondlamada Kanama, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı, IL: İnterlökin

Tablo 9. KAH(+) P(-) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar

Parametreler	rho	p
Diş sayısı - PİYA	0,577	P = 0,008
Diş sayısı – Nötrofil sayısı	0,447	P = 0,048
Diş sayısı - LDL	-0,594	P = 0,006
PİYA – Total kolesterol	-0,546	P = 0,013
PİYA – LDL	-0,615	P = 0,004
CD - RDW	0,445	P = 0,049
PTX3-PİYA	0,635	P=0,003
TNF- α -CD	0,482	P=0,032

BK: Bel Kalça Oranı, VKİ: Vücut Kitle İndeksi, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, MPV: Ortalama Trombsit Hacmi, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, PTX3: Pentraksin 3

Tablo 10. KAH(-) P(+) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar

Parametreler	rho	p
Yaş – SK	0,558	P = 0,009
BK- PİYA	0,707	P<0,05
BK– CD	0,495	P = 0,022
BK– KAK	0,435	P = 0,049
BK– SK	0,610	P = 0,003
Diş sayısı – SK	-0,455	P = 0,038
PİYA - RDW	-0,466	P = 0,033
CD – RDW	-0,503	P = 0,02
KAK – MPV	0,446	P = 0,043
KAK – RDW	-0,450	P = 0,041
SK – RDW	-0,476	P = 0,029
SK – Eritrosit sayısı	0,586	P=0,005
SK - LDL	0,469	P = 0,032
IL-1 β -KAK	-0,577	P=0,006

BK: Bel Kalça Oranı, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, MPV: Ortalama Trombsit Hacmi, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, IL: İnterlökin

Tablo 11. KAH(-) P(-) grubunda anlamlı bulunan korelasyonlar

Parametreler	rho	p
BK– PİYA	0,610	P = 0,012
BK- SK	0,634	P = 0,008
PİYA – Total Kolesterol	0,592	P = 0,016
PİYA – LDL	0,648	P = 0,007
PEYA – Nötrofil/Lenfosit	-0,519	P = 0,04
PEYA - HDL	-0,510	P = 0,043
CD - RDW	-0,503	P = 0,047
KAK – RDW	-0,503	P = 0,047
KAK – Lökosit sayısı	-0,554	P = 0,026
KAK – Nötrofil sayısı	-0,528	P = 0,036
hs-CRP-SK	0,561	P=0,03

BK: Bel Kalça Oranı, CD: Cep Derinliği, KAK: Klinik Ataçman Kaybı, SK: Sondlamada Kanama, PİYA: Periodontal İnflame Yüzey Alanı, PEYA: Periodontal Epitelyal Yüzey Alanı, RDW: Eritrosit Dağılım Genişliği, IL: İnterlökin

5. TARTIŞMA

Bu çalışma periodontitisin oluşturduğu sistemik inflamatuvar yükün KAH'a yaptığı "katkıyı" serumdaki sitokinler, akut faz proteinleri ve diğer biyokimyasal parametreleri artırarak oluşturabileceği hipotezini test etmek amacıyla yürütüldü.

Koroner kalp hastalığı dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden birisidir. Ateroskleroz ve buna bağlı gelişen koroner arter hastalığı, serebral iskemi ve periferik arter hastalıklarının nedenlerinin belirlenmesi ve bu hastalıkların önlenmesi konusunda yoğun araştırmalar yapılmasına rağmen elde edilen bulgular ve bu bulgulardan elde edilen çıkarımlar konuyu tam olarak aydınlatamamıştır (171). Obezite, hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi klasik risk faktörleri bireylerde oluşan kardiyovasküler hastalıkların sadece %50-60'ını açıklayabilmektedir.

Yapılan çalışmalar sonucunda elde edilen kanıtlar Gram-negatif bakteriler tarafından oluşturulan kronik, lokal ve kompleks bir enfeksiyon olan periodontitisin, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar için risk olabileceğini, böylece periodontal hastalıkların aterosklerozun patogezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar ve periodontal hastalıklar çok sayıda ortak etiyolojik ve predispozan faktörlere sahiptir (195).

KAH için Framingham Kalp Çalışması'yla ortaya konan ve kabul edilen klasik risk faktörleri; cinsiyet (erkek olmak), yaş (erkekler için 45 yaş üstü, kadınlar için 55 yaş üstü), aile öyküsü, tütün kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi (LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü), diyabet, sedanter yaşam tarzı, obezite, düşük sosyoekonomik düzey, strese yanıt tarzı (davranış biçimi), lipoprotein (a), homosistein ve koagülasyon faktörleri olarak özetlenebilir (172).

Buradan hareketle çalışmamızda hem KAH hem de periodontal hastalığın paylaştığı ortak risk faktörlerinden olan cinsiyet, eğitim durumu, gelir, sigara kullanımı ile ilgili parametreler incelendi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık belirlenmedi. Yaş ise KAH(+) gruplarda KAH(-) gruplardan anlamlı düzeyde yüksek bulundu. KAH(+) ve KAH(-) gruplarda P(+) ve P(-) kendi aralarında farklılık göstermediler. Daha önce sunulan bir derlemede yaştan

periodontitis için bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (285). Papapanou ve Burt yaptıkları çalışmalarda periodontal hastalıkların hem prevalansının hem de şiddetinin yaşla birlikte arttığını söylemişlerdir (286,287). Renvert ve ark'nın yaptıkları çalışmada periodontitis prevalansının yaşla birlikte arttığını göstermişlerdir (242). Yetkin Ay ve ark'nın çalışmasında yaş ile CPITN arasında güçlü pozitif korelasyonlar belirlenmiştir (290). Hecht'in yaptığı çalışmada koroner arter kalsiyum skoru değeri sıfır olan hastalar, sıfırdan yüksek hastalarla karşılaştırılmış ve çalışmaya göre yaş koroner arter kalsiyum skoru için en güçlü risk faktörü olarak saptanmıştır (243)

Çalışmalar arasında farklılık olmakla beraber genel olarak periodontitisli hastalar LDL ve trigliserit düzeylerinin artması ve HDL düzeyinin azalması eğilimine sahiptir (9,174,198,199). Ayrıca, periodontitis tedavisi ile artan HDL ve azalan LDL düzeyleri görülmüştür (9,175,200). Çalışmamızda lipid profilinde (total kolesterol, HDL, LDL) gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı. Hastalarımızın hiçbiri antilipidemik ilaç tedavisi almamaktaydı.

Klinik araştırmalar periodontitis ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon göstermiştir (269, 270). Doğan ve ark'nın çalışmasında risk faktörü gruplarında VKİ ve abdominal obezite oranları kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (271). Yetkin Ay ve ark'nın çalışmasında CPITN ile yaş, VKİ, bel/kalça oranı ve yağlılık değerleri arasında güçlü pozitif korelasyonlar belirlenmiştir (290). VKİ yetişkinlerde obeziteyi tanımlamak için kullanılmasına rağmen vücut yağ dağılımını tarif etmez. VKİ ile karşılaştırıldığında bel çevresi (BÇ) ve bel-kalça oranı (BK) daha iyi tarama aracı olarak görünmektedir (272). Çalışmamızda da VKİ'nin yanı sıra BK ölçümü de karşılaştırıldı, gruplararası farklılık görülmemekle beraber KAH(+) olan gruplara ait parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlara bakıldığında VKİ ve SK arasında pozitif korelasyon bulundu. KAH olmayan gruplara ait parametreler arasındaki anlamlı korelasyonlarda ise VKİ ile MPV arasında pozitif korelasyon (sunulmayan veri, $p = 0,041$) varken IL-10 ile negatif korelasyon (sunulmayan veri, $p = 0,038$) vardı. KAH(+)P(+) grubunda BK ve SK arasında pozitif korelasyon (sunulmayan veri, $p = 0,009$) bulundu. KAH(+)P(-) grubunda VKİ'nin, MPV (sunulmayan veri, $p = 0,041$) ve eritrosit sayısı

(sunulmayan veri, $p = 0,04$), BK'nin ise eritrosit sayısı ile (sunulmayan veri, $p = 0,023$) pozitif korele olduğu gösterilmiştir. KAH(-)P(+) grubunda VKİ ve total kolesterol (sunulmayan veri, $p = 0,045$) arasında pozitif korelasyon varken BK ile de hs-CRP arasında pozitif korelasyon (sunulmayan veri, $p = 0,034$) görülmüştür. KAH(-)P(-) grubuna bakıldığında, BK ile PİYA ve SK arasında pozitif korelasyon görülmüştür. Bu durum VKİ ile periodontitis arasındaki ilişkiyi gösteren literatür verileri ile uyumludur.

Literatürde periodontitiste patojen, antijen, endotoksinlerin ve inflamatuvar sitokinlerin yükünün aterogenez ve tromboza katkıda bulunabileceği belirtilmiştir (224). Periodontal cepten kaynaklanan lokalize infeksiyon ve inflamasyonun sistemik sağlık üzerinde bir etkisi vardır ve bunu iki yolla yapar:

1. Ülsere epitel içinden periodontal patojenler ve bunların ürünlerinin dolaşıma geçişi bakteriyemi ve / veya sistemik immün ve inflamatuvar yanıtın uyarılması
2. Lokal olarak üretilen inflamatuvar mediyatörlerin periodontal cepten sistemik dolaşıma geçişi

Bu biyolojik mediyatörler ve patolojik mekanizmalar sistemik inflamatuvar hastalıklara katkıda bulunabilir (224).

İnflamasyon patojenlere, hasarlı hücrelere ve diğer güçlü inflamatuvar uyarılara karşı immün yanıtın temel bir bileşenidir. Kan damarlarında inflamasyon damar geçirgenliğini artırır ve endotel hücrelerdeki hücre iskeleti elemanlarını değiştirir. Bu nedenle, vasküler inflamasyon ve hipertansiyon arasında potansiyel bir ilişki olduğu belirtilmektedir (181). Kannel ve ark Framingham Kalp Çalışması'nda kardiyovasküler risk faktörlerinin hipertansiflerde toplandığını göstermişlerdir (201). Hipertansiyon ve periodontitis ilgisiz görünen iki hastalık gibi düşünülse de, son zamanlarda periodontitisin inflamasyona yol açan kronik bir infeksiyon olduğundan hipertansiyon için risk faktörü olarak değerlendirilmesi görüşü kabul görmektedir. Yapılan birçok çalışmada da periodontal hastalık ve hipertansiyon arasında ilişki gösterilmiştir (182,183,184,185,186,187). Çalışmamıza, bu ilişki göz önünde

tutularak hipertansif hastalar kan basınçları ölçülerek dahil edilmiş, normotansif olmalarına dikkat edilmiştir. Ayrıca içinde kalsiyum kanal blokörlerinin de olduğu birçok ilaç dışı büyümesine neden olmaktadır (188). Dolayısıyla hasta grubumuza antihipertansif olarak kalsiyum kanal blokörü kullanan hastalar dahil edilmemiştir. Hastaların kullandığı antihipertansifler β - blokör ve ACE inhibitörü gruplarından olan ilaçlardır. Çalışma grubundaki 71 hasta bu ilaçları kullanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda antihipertansiflerin antiinflamatuvar etkilerinden bahsedilmiştir. ACE inhibitörleri, IL-1, IL-6, TNF- α , IL-8, CRP, IL-12, interferon- γ , E-selektin, hücreler arası adezyon molekülü (ICAM) -1, vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1), monosit kemoatraktan protein -1, matriks metalloproteinaz (MMP) 9 üretimini azalttığı, IL-10'un üretimini artırdığı tespit edilmiştir (206). KAH(+) ve KAH(-) gruplar arasındaki biyokimyasal parametrelerdeki farkın anlamlı olmaması kullanılan ilaçların bu etkileriyle ilgili olabilir.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tromboz, anjiyogenez, inflamasyon ve immünyetede; trombosit ve trombosit kaynaklı ajanların rolü vurgulanmaktadır. Kan damarlarında herhangi bir bölgede hasar olursa hemostaz sürecinde öncelikle trombosit aktivasyonu oluşur. Bunun yanı sıra, trombosit aktivasyonu da akut ve kronik inflamatuvar yanıt sürecinde gerçekleşir. İnflamasyon, trombositlerin bazı morfolojik değişikliklere uğramasına neden olur. Trombositler aktivasyon sırasında büyük bir yüzeye ulaşmak için şekillerini değiştirirler.

Trombosit aktivasyonu trombositlerde şişlik ve yalancı ayak oluşumundan kaynaklanan MPV ve PDW'de bir artışa neden olur (189). Trombosit hacmi trombosit sayısını değil, trombosit aktivasyonunu ve artan trombosit üretimini gösterir. MPV ve PDW kolayca ölçülen trombosit indeksleridir ve trombosit aktivasyon sırasında artış gösterir. MPV'nin PDW ile kombine kullanımı trombosit aktivasyonunun daha verimli tahmin edilebilmesini sağlar (190).

Düşük dereceli inflamatuvar hastalıklarda, trombüsdeki büyük trombositlerin artmasıyla, MPV değerleri artabilir. Öte yandan, yüksek dereceli inflamatuvar koşullarda, inflamasyon bölgesinde büyük trombositlerin tüketimi MPV düzeylerinde bir azalmaya neden olabilir (189).

MPV artan trombosit reaktivitesinin bir göstergesi olmasının yanı sıra kardiyovasküler atakların belirleyicisi olarak görülebilir. MPV'nin arteriyel hipertansiyonu olan ve sigara içen hastalarda yüksek olduğu belirlenmiştir. Yüksek trombosit reaktivitesi tromboksan ve adezyon moleküllerinin sentezinin artmasıyla sonuçlanır (202). Nadar ve ark sistemik hipertansiyon hastalarında MPV'nin sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu söylemişlerdir. Ayrıca MPV ve kütesinin yüksek olmasının asetilsalisilik asit tedavisiyle korelasyon gösterdiği belirtilmiş, ancak statinlerin kullanımı MPV değerlerini anlamlı şekilde etkilememiştir (204). Chu ve ark'nın yaptıkları meta-analizde MPV'nin stabil KAH olan hastalarda arttığını ve bunun miyokard enfarktüsü sonrasında hastalardaki ölüm için bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Ayrıca MPV'nin kardiyovasküler hastalıklar için prognostik olarak kabul edilebilir bir belirteç olduğu öne sürülmüştür (205).

Papapanagiotou ve ark tarafından yapılan bir çalışmada sağlıklı bireylerle karşılaştırıldığında periodontitisli hastalarda trombosit aktivitesinin arttığını, bu hastalar için bu durumun daha yüksek ateroskleroz ve dolayısıyla KAH riski gösterdiği belirtilmiştir (184). Androsz-Kowalska ve ark'nın yaptığı bir çalışmada ise periodontal indeksler ve inflamatuvar parametreler (lökosit sayısı, hs-CRP) arasında istatistiksel anlamlı korelasyon gözlenmezken periodontal parametreler (CD, KAK) ve MPV arasında ise zayıf, ancak anlamlı pozitif korelasyon gözlenmiştir (202). Nicu ve ark tarafından yapılan çalışmada periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere oranla trombositlerin diş biyofilm bakterileri ile stimülasyonda daha duyarlı olduğu, periodontitisle beraber oluşan bakteriyeminin bu duyarlılık nedeniyle aterosklerotik bölgelerde daha fazla inflamasyon ve tromboza neden olabileceği bildirilmiştir (244).

Oral patojenlerin yaptığı bakteriyemi, periodontitis ile platelet ve lökosit aktivasyonu arasında bir bağ olarak görülmüştür. Bu bakterilere karşı bir yanıt olarak platelet ve lökosit aktivasyonunun gelişmesi, periodontitisli hastalarda trombosit-lökosit kompleks formasyonunun gelişeceğini göstermektedir. Bir yandan trombosit-lökosit kompleksleri daha iyi bir bakteriyel klerens sağlarken, diğer yandan içerdikleri aktive platelet ve lökositler aterotromboz oluşumuna katkıda bulunurlar (244). Bu gözlem, hayvan modellerindeki çalışmalarla da doğrulanmıştır (11,203).

Çalışmalarda MPV ve PDW ile ilgili çelişkili sonuçlar vardır. MPV ve PDW düzeyleri sonuçlarında kan örnekleme ve örnek analizi arasındaki zaman dilimine göre zamana bağımlı bir şekilde değişiklik olur. Bundan başka, antikoagülasyon için kullanılan teknoloji ve ölçüm farklılıkları da bu endeksleri etkiler. Yukarıda belirtilen faktörler trombosit endeksleri hakkında literatürdeki çalışmalardaki farklı bulguların nedeni olabilir (189,190). Çalışmamızda MPV değerleri gruplar arasında farklılık oluşturmadı. Kan örneklerinde MPV çalışma süresinin örneklemeden sonra en fazla 30 dakika içinde olmasına dikkat edilmiştir (245). Literatürle çalışmamız arasındaki farklılık bu durum ile ilgili olabilir.

Tam kan analizinde incelenen trombosit aktivasyonu ile ilgili parametrelerden sadece PDW gruplar arasında anlamlı farklılık gösterdi. Tüm gruplarda bulunan istatistiksel açıdan anlamlı korelasyonlara bakıldığında ise, PİYA ile MPV ve PDW arasında pozitif korelasyon vardır. Ayrıca KAK ve PDW arasında da pozitif korelasyon vardır. Her ne kadar PDW'nin MPV ile beraber değerlendirilmesinin KVH ile ilgili risk faktörü oluşu açısından daha değerli olduğu düşünülse de (190) çalışma grubumuzun birey sayısının yetersiz olması (çalışma sonrası elde edilen verilerle yapılan güç analizi sonucunda) nedeniyle daha geniş bir popülasyonda yapılan incelemede MPV'nin de farklı çıkabileceği ihtimali söz konusudur. Dolayısıyla PDW'nin KAH(+) P(+) grupta KAH(+)P(-) gruptan anlamlı yüksek çıkması değerli bir bulgudur. Periodontitis varlığının trombosit aktivasyonu oluşturduğu PDW'ni PİYA ile yaptığı korelasyonlarla da onaylanmaktadır.

Son çalışmalarda periodontitis hastalarında düşük eritrosit sayıları, düşük hematokrit düzeyleri, düşük hemoglobin düzeyleri ve yüksek ESR (eritrosit sedimentasyon oranı) değerleri bildirilmiştir (191). Kan sayımı parametrelerinin düzeylerinin düşük olması için belirtilen olası etiyoloji periodontal hastalık gibi kronik infeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ya da neoplastik düzensizliklerden kaynaklanan proinflamatuvar sitokinler tarafından kemik iliğindeki eritropoezisin baskılanması olarak ileri sürülmüştür (191). Bu durum "kronik hastalık anemisi" olarak adlandırılır ve kemik iliği yetersizlikleri veya diğer hastalıklardan kaynaklanmamakta, yeterli demir depolarının ve vitaminlerin varlığına rağmen meydana gelmektedir (191,192). Hutter (2001) ve Gokhale (2010) periodontitis

hastalarında daha düşük hemotokrit düzeyleri, düşük eritrosit sayısı ve daha düşük hemoglobin düzeyleri olduğunu göstermişlerdir (192,193). Bununla birlikte, Wakai ve ark, artan periodontal parametreler ve hemoglobin düzeyleri arasında bir ilişki belirlememişlerdir (194).

Lökositozis inflamatuvar sürecin bir sonucudur (190). Renvert ve ark'nın yaptığı çalışmada periodontal bakteri yükünün lökosit sayısı ve hs-CRP düzeyinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir (148). Bokhari ve ark ile Montebugnoli ve ark'nın yaptığı çalışmalarda ise periodontal tedavinin lökosit sayısı ve hs-CRP düzeyini istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalttığını bildirmiştir (8,210). Radafshar ve ark. ise periodontal tedavi sonrası lökosit sayısı ile beraber nötrofil sayısında da azalma göstermişlerdir (160). Zhou ve ark'nın çalışmasında cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3. ayda IL-6, TNF- α ve CRP düzeyleri düşerken lökosit sayısında istatistiksel anlamlı bir değişiklik olmamıştır (159).

Daha önce yapılan birçok çalışma lökosit sayısı ve KVH arasındaki ilişkiyi desteklemiştir. Diğer risk faktörlerinin eklenmesi de KVH insidansı ve lökosit sayısı arasındaki ilişkiyi ortadan kaldıramamıştır (53). Folsom ve Lee'nin çalışmalarında da bu görüş desteklenmiştir (211,212). Rana ve ark KVH ile yükselmiş total lökosit sayısı arasında ilişki olduğunu belirtmiştir (207). Madjid ve ark artmış trombosit sayısının KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (208). Ayrıca Horne ve ark total lökosit sayısının miyokard enfarktüs nedeniyle ölüm ya da yüksek riskli KAH için prediktör olabileceğini ifade etmişlerdir (209).

Nötrofiller erken adezyon molekülü P- selektinle doğrudan koroner vasküler endotele zarar verebilir. Bir çalışmada nötrofil trombosit adezyonunun artmasının stabil olmayan anjinada nötrofil aktivasyonuna katkıda bulunduğu göstermiştir (213). KAH olan hastalarla yapılan bir retrospektif çalışmada düşük olanlarla kıyaslandığında normal lenfosit sayısı olan hastaların beş yıllık sağkalımının anlamlı olarak daha iyi olduğu gösterilmiştir (230). Çalışmamızda bahsedilen tam kan parametrelerinde (ortalama trombosit hacmi, eritrosit dağılım genişliği, trombosit dağılım genişliği, trombosit sayısı, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, nötrofil/lenfosit oranı) gruplararası farklılık belirlenmedi.

Akut faz proteinleri inflamasyona tepki olarak serum konsantrasyonu en az % 25 değişmiş protein olarak tanımlanmaktadır. Kompleman, koagölasyon ve fibrinolitik sistem, antiproteazlar, transport proteinleri, inflamatuvar mediyatörleri ve diğer proteinleri içerir (231). Akut faz proteinleri inflamasyon durumunu değerlendirmek için hassas belirteçlerdir. Akut faz proteinlerinin düzeylerinin artması sağlıklı ve koroner kalp hastalarında kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir. Ayrıca KVH'larının periodontitis gibi infeksiyöz hastalıklarla ilişkilendirilmesi için de önerilmiştir (78). Çalışmamızda akut faz proteinlerinden hs-CRP, PTX3, SAA, SAP düzeyleri incelendi.

Çeşitli çalışmalarda, kronik periodontitis ve yüksek serum CRP düzeyleri varlığı arasında pozitif bir ilişki olduğu kanıtlanmıştır (91,140,141,226,227,228). Mattila ve ark yaptıkları çalışmada periodontal tedavi sonrası CRP düzeylerinin azaldığını göstermişlerdir (278). Saito ve ark da alveoler kemik kaybı ve CRP arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon göstermişlerdir (279). Ancak Tüter ve ark DOS'ta CRP düzeyi ve klinik parametreler arasında herhangi bir ilişki gösterememişlerdir (225). Offenbacher ve ark ile Ide ve ark'nın yaptıkları çalışmalarda periodontal tedaviden sonra hastaların CRP düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir değişiklik göstermemişler (90,232). Periodontal sağlığı düzeltmenin vasküler belirteçlerin düzeylerini etkilemediğini ileri sürmüşlerdir (90). Ayrıca, Ebersole ve ark cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrasında dolaşımdaki CRP düzeylerinde bir azalma gözlememişlerdir (226).

Periodontal hastalığın akut miyokard enfarktüs hastalarında sık görüldüğü ve daha yüksek CRP düzeylerinin inflamatuvar yanıt ile ilişkili olduğu Deliargyris ve ark'nın çalışmasında vurgulanmıştır (280). Pietila ve ark hs-CRP ölçümünün, hem hasta hem de görünürde sağlıklı asemptomatik hastalarda arteriyel inflamasyon, miyokard enfarktüsü, stabil olmayan angina, inme ve periferik vasküler hastalıklardan kaynaklanan gelecekteki klinik olaylar için güçlü korelasyon gösteren bir risk faktörü olduğunu rapor etmişlerdir (238). Doggen ve ark da CRP'nin miyokard enfarktüs riskinin prediktörü olabileceğini rapor etmişlerdir(281). Akut koroner sendromlu bireylerde artmış CRP'nin uzun vadeli risklerini değerlendiren

birkaç çalışma vardır (239,240). Sung ve ark CRP düzeyinin hipertansiyon gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir (282).

Periodontal hastalık patogenezindeki rolü ve KVH-periodontitis ilişkisinde SAP hakkında çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Behle ve ark kapsamlı periodontal tedavinin çoklu sistemik inflamatuvar biyobelirteçlerinin düzeylerindeki etkisini araştırmış ve tedavi bitiminde plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), E-selektin, vasküler adezyon molekülü-1 (VCAM-1), MMP-9, myeloperoksidaz ve kompozit özet inflamatuvar skoru (Summary Inflammatory Score) 'de anlamlı ölçüde azaldığını rapor etmişlerdir. Bununla birlikte, sadece E-selektin, hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM) ve SAP'ın tedaviden 4 hafta sonraki kontrolde azalmaya devam ettiği gözlenmiştir. İnflamatuvar belirteçlerdeki değişikliklerin periodontitisin klinik, mikrobiyolojik ve serolojik göstergeleri ile ilişkisi zayıf olarak bulunmuştur (233).

Jenny ve ark SAP'ın aterosklerozda inflamasyonun ve doğal bağışıklığın farklı bir yönünü temsil edebileceği varsayımında bulunmuş ve SAP ve KVH arasındaki ilişkiyi ilk kez rapor etmişlerdir (241). Horgan ve ark tarafından yapılan çalışmada SAP'ın pro-fibrotik makrofajların görevlendirilmesini inhibe ederek kardiyak remodelingi önlediği söylenmiştir (72).

Bazı çalışmalar SAA düzeylerinin kardiyovasküler olaylar olmadan bile inflamatuvar durumlarda artarken, CRP düzeylerinin normal kaldığını göstermiştir. Bu nedenle SAA, akut inflamatuvar yanıtın bir göstergesi olarak CRP'den daha duyarlı ve kullanışlı olarak kabul edilebilmektedir (13,14). Graziani ve ark. ise cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası SAA ve CRP düzeylerinde ilk 24 saatte yükselme gösterirken 30 gün sonra azalma gözlenmiştir. Tedavi edilen periodontal infeksiyon endotelial disfonksiyonu ve hastalık riski üzerinde etkili sistemik inflamatuvar belirteçleri azaltabilir (229). Yine Graziani ve ark'nın yaptığı bir çalışmada cerrahi ve olmayan periodontal tedavi sonrasında 24 saat içinde CRP ve SAA serum düzeylerinde belirgin artış gözlenmiştir (112). Amabile ve ark koroner anjiyografiye giren 131 hastada yaptıkları çalışmada hastalardan ortalama CD, hs-CRP, SAA ve fibrinojen düzeyleri ölçülmüştür. Bu çalışmanın sonuçlarına göre koroner arter hastalığı olanlarda daha yüksek CD ortalaması görülmüştür. Yine bu

çalışmada inflamatuvar belirteçler (hs-CRP, SAA ve fibrinojen) ve CD arasında uyumlu ilişkiler bulunmuştur (81). Ardila ve ark tarafından yapılan bir çalışmada kronik periodontitisli hastalarda SAA ve CRP düzeyleri karşılaştırılmış, SAA ve CRP'yi CD ve KAK'la pozitif korele bulmuşlardır (237).

Kosuge ve ark CRP'nin düzeyinin yükselmesinden bağımsız olarak yükselmiş SAA düzeyleri olan hastalarda 30 günde istenmeyen olay (ölüm, MI) oranlarının daha yüksek olduğunu göstermişlerdir (236). Katayama ve ark tarafından gerçekleştirilmiş bir çalışmada akut MI ve klinik prognoz ile SAA düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir (62).

Pradeep ve ark tarafından periodontal olarak hasta ve sağlıklılarda DOS ve plazma PTX-3 düzeyleri karşılaştırıldığında periodontitisli bireylerde PTX-3'ün arttığı gözlenmiştir (162). Gümüş ve ark, generalize kronik ve agresif periodontitis hastalarda serum ve salya PTX3 seviyelerini değerlendirerek PTX-3'ü periodontal inflamasyon için teşhis aracı olarak tanımlamıştır (15).

İnflamatuvar vasküler hastalıklar için uygun bir potansiyel biyobelirteç olan PTX3 için son zamanlarda birçok çalışma yapılmıştır (55). Naito ve ark tarafından yapılan bir çalışmada plazma aortik kapak darlıklarında PTX3 ekspresyonu anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (246). Maugeri ve ark akut koroner sendromlu hastalarda trombositlerle aktive nötrofillerden PTX3 salınımını destekleyen veriler bildirilmiştir (249).

Çalışma bulgularımız akut faz proteinlerinde gruplararası anlamlı farklılıklar sergilemedi.

Sitokinler, çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen inflamatuvar yanıtta merkez düzenleyicilerdir (98). Çalışmamızın hipotez ve amacına uygun olarak IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-10 düzeyleri değerlendirilmiştir.

Proinflamatuvar bir sitokin olan IL-1, periodontitiste doku yıkımından sorumlu olan en önemli moleküldür (248). Kemik rezorpsiyon aktivitesi ölçülen bir çalışmada, periodontal olarak açılal veya horizontal kemik kaybı gösteren bölgeler ile periodontal olarak sağlıklı bölgeler tedavi öncesi ve sonrasında DOS IL-1 α , IL-

1 β , IL 1Ra konsantrasyonları bakımından karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Çalışma sonuçları, periodontitisli bölgelerin tedavi öncesinde hem sitokin düzeylerinde, hem de kemik rezorpsiyon aktivitelerinde tedavi sonrasına göre anlamlı bir yükselik olduğunu tespit etmiş, DOS'da bulunan kemik yıkım aktivitesine diğer faktörlerin de eşlik edebileceği belirtilerek IL-1 α , IL-1 β 'nın önemli rol oynadığı ileri sürülmüştür (249). IL-1 β ile IL-1Ra'nın erişkin periodontitisli bireyler ve sağlıklı kontrol grubunda DOS'daki konsantrasyonlarını ve bu iki molekül arasındaki ilişkiyi inceleyen bir çalışmada, DOS konsantrasyonları bakımından sağlıklı ve hastalıklı bölgeler arasında anlamlı farka rastlanmamıştır. Hastalıklı bölgeler tek başına değerlendirildiğinde IL-1 β DOS konsantrasyonunun kanayan bölgelerde en fazla, sağlıklı bölgelerde en az seviyede olduğu gözlenmiştir (102). Oates ve ark maymunlar üzerinde oluşturulan deneysel periodontitis modelinde, IL-1 ile TNF- α antagonistleri varlığında periodontal kemik kaybının klinik, radyografik ve biyokimyasal parametrelerini değerlendirmişlerdir. Çalışma sonucunda, kullanılan antagonistlerin, iltihabi olayın kemik kretine ilerlemesini engellediği, osteoklastik hücrelerin bölgeye toplanmasını önlediği, bağ dokusu ve kemik kaybını baskıladığı gösterilmiştir (250). Mengel ve ark raporunda, IL-1 serum düzeyleri analiz edilmiş, fakat çoğu durumda, büyük kısmında kontrollerde IL-1 ölçülemediği (255). Merhi-Soussi ve ark IL-1 / IL-1Ra oranının vasküler inflamasyon ve ateroskleroza neden olan patojenik mekanizmalar için kritik bir rol oynadığını söylemişlerdir (261).

Shimada ve ark 2010 yılında yaptıkları çalışmada periodontal tedavinin serumdaki IL-6 düzeyindeki azalmada etkili olduğunu vurgulamışlardır (252). D'Aiuto ve ark'nın 2005 tarihli çalışmasında periodontal ve sistemik inflamatuvar yanıt (CRP, IL-6, total kolesterol, LDL) başlangıçta ve periodontal tedaviyi takip eden 2. ay tekrar değerlendirilmiştir. Periodontal tedavi gören iki grupta CRP düzeyinde tedavi almayan gruba göre azalma tespit edilmiştir. Tespit edilen azalmanın sigara içmeyen bireylerde daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Antibiyotik uygulanan gruba ait serum IL-6 düzeyinde azalma meydana gelmiştir (223). D'Aiuto ve ark'nın 2004 tarihli çalışmalarında periodontal tedaviden 6 ay sonra serum IL-6 ve CRP düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (26). Shyu ve ark'na göre proinflamatuvar sitokinler arasında, periodontitis tedavi sonuçlarını öngörmek için,

uyarılmış IL-6 mükemmel bir belirteçtir (94). D’Aiuto ve ark’nın 2006 yılında yaptıkları çalışmada periodontal tedaviden 1 ve 2 ay sonra IL-6 düzeyinde anlamlı azalma görülmüştür (253). Tonetti ve ark da periodontal tedavi ve IL-6 konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi göstermişlerdir (254). Marcaccini ve ark ise görünürde sağlıklı hastalarda, periodontal hastalık, dolaşımdaki artmış IL-6 ve hs-CRP konsantrasyonları ile ilişkilidir ve bu konsantrasyonlar cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3. ay azaldığını belirlemişlerdir (161). Ide ve ark ise periodontal müdehaleden 6 hafta sonra, IL-6 düzeyinde bir azalma bulamamıştır (90).

Lindmark ve ark 3489 koroner arter hastası ile yaptıkları çalışmada IL-6’ nın koroner arter hastalığının belirlenmesinde bağımsız bir belirteç olabileceğini ve yüksek IL-6 düzeylerinin koroner arter hastalarında mortalitenin artışı ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır (257). Yaroğlu ve ark ise koroner arter hastalığı ve IL-6 düzeyleri arasında bir ilişki bulamamışlardır (258).

TNF- α adezyon moleküllerinin artırıcı yönde düzenlenmesi ve kemokinlerin üretimini uyarıcı hücre göçü sürecinden sorumludur (89). Garlet ve ark yaptığı çalışmada TNF- α agresif ve kronik periodontitislielerde benzer olarak yüksek bulunmuştur (251). Koppolu ve ark 40 kardiyovasküler hastalığı olan bireyden oluşan çalışma grubunu 2 ye bölmüşler ve A grubuna periodontal tedavi uygulanmazken B grubuna periodontal tedavi uygulanmıştır. A grubunda CRP ve TNF- α düzeylerindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı değilken B grubunda istatistiksel olarak anlamlı azalma görülmüştür (158). Fu ve ark periodontal tedaviden 2 ve 6 ay sonraki değerlendirmelerinde IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinde azalma rapor etmişlerdir (92). Meyle ve ark tarafından TNF seviyelerini plazmada çalışılmış, ama kontrollerle herhangi bir farklılık ve periodontal klinik parametrelerin herhangi birisi ile ilişki bulunamamıştır (256).

Al Shahi ve ark TNF-a ve IL-6 ekspresyon seviyeleri koroner arter hastalığı grubuna göre akut koroner sendrom grubunda anlamlı derecede yüksek bulmuşlardır (130). Başka bir çalışmada sağlıklı orta yaşlı erkekler arasında karotis ultrason ile değerlendirilen TNF- α plazma düzeylerinin ateroskleroz yükü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (260). Francis ve arkadaşları 674 kişiyi dahil ettikleri çalışmada IL-1 α

ve TNF- α ile, Keso ve arkadaşları ise 700 kişiyi dahil ettikleri çalışmada TNF- α ile KAH arasında ilişki bulmamışlardır (263,264).

IL-10 için ise, periodontal tedavi sonrası IL-10 düzeyinde Correa ve ark. anlamlı değişim bulamamışken, Acharya ve ark. artış göstermişlerdir (96,105). Rhesus maymunlarında ligatürle indüklenmiş periodontitis modelinde hastalığın başlaması ve ilerlemesinde IL-1, IL-6, doku büyüme faktörü β ve IL-21 artarken rezolüsyonda IL-2 artmış ve IL-10 azalmıştır (98). Torumtay ve ark.'nın yaptıkları klinik çalışmada cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası IL-6 düzeyi düşerken IL-10 düzeyinde artış bulunmuştur (114). Gregorek ve ark.'nın şiddetli kronik periodontitis ve sağlıklılarından alınan biyopsileri değerlendirdiği çalışmada IL-4 ve IL-10 düzeylerinde iki grup arasında fark bulunmamıştır (85). Fogacci ve ark.'nın ratlarla yaptığı çalışmada da periodontitis ve kontrol grupları arasında, sitokin (IL1 - α , IL-6, TNF - α , IL10, IL4, IL12p70, IFN - γ ve IL17a) konsantrasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (283). Bing ve ark nın yaptığı çalışmada ise KAH ve periodontitisi olmayanları, KAH ve periodontitis olan ve sadece periodontitisi olan grupla karşılaştırıldığında, IL-10 düzeyi sağlıklılarda daha düşük bulunmuştur (284).

Heeschen ve ark yükselmiş serum IL-10 düzeylerinin akut koroner sendromlu hastalarda daha olumlu prognoz ile ilişkili olduğunu söylemişlerdir (129). Mallat ve ark'na göre IL-10, aterosklerozda patojenlerin etkisine karşı koruyucu bir faktör olarak önemli olduğu görünmektedir (259). Deneysel çalışmalara göre sistemik veya lokal IL-10 gen transferi aterogenezi sadece zayıflatmakla kalmayıp, aynı zamanda lezyon progresyonu sürecini de etkilemektedir (129). Pasqui ve ark akut koroner sendromu olan hastalarda artmış TNF- α ve azalmış IL-10 düzeylerini göstermişlerdir (262). Karaca ve ark ise IL-10 polimorfizmleri ile KAH arasında ilişki bulmamışlardır (265).

Çalışmamızda sitokin düzeylerinde gruplararası farklılık belirlenmedi.

Periodontitis periodontal patojenler ve biyoaktif ürünlerle prokoagülan durumu uyarıcı bir risk faktörü olarak tanımlanabilir. Ayrıca oluşturduğu bakteriyemiyle düşük dereceli sistemik inflamasyona katkıda bulunur (266).

Periodontal hastalıktan kaynaklanan kronik inflamatuvar yük kardiyovasküler problemler için önemli bir faktör olabilir (267).

İnflame periodontal dokular; periodontal patojenler, endotoksin ve inflamatuvar mediatörler için rezervuar görevi görür (268). Periodontitisin kesin tanımı üzerinde fikir birliği yoktur. Tanı klinik, mikrobiyolojik ve radyolojik parametreleri temel alıyor olabilir ve bu parametreler sıklıkla epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır (273).

Literatürde periodontal hastalık ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmalarda, periodontal hastalığın belirlenmesi için çok farklı yöntemler kullanılmıştır. Örneğin; DeStefano ve ark. (176), Hujoel ve ark. (177, 196)'nın yaptığı prospektif çalışmalarda periodontal indeks kullanılmışken; Howell ve ark. (178) ve Buhlin ve ark. (197) 'nın yaptığı çalışmalarda ise hastaların öz bildirimleri kullanılmıştır. Akut miyokard enfarktüsü ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendiren Emingil ve ark. (179), cep derinliği ≥ 4 mm olan bölgelerin sayısını kullanmıştır. Çalışmamızda CD, KAK, SK ölçülmüş, hastaların mevcut diş sayıları kaydedilmiştir. Liljestrand ve ark yaptıkları çalışmada 9 veya daha fazla eksik dişin olması ile kardiyovasküler olay, diyabet ve herhangi bir nedenle ölüm arasında ilişki göstermişlerdir (288). Vedin ve ark ise diş çürükleri nedeniyle de dişlerin çekilebileceğini, dolayısıyla periodontal hastalık ve kardiyovasküler olaylar arasındaki ilişkide diş kaybının güvenilir olmayabileceğini düşünmüşlerdir (289). Diş sayısı incelendiğinde KAH(-)P(-) grubun bireylerinin diş sayıları, KAH(+)P(+), KAH(-)P(+) ve KAH(-)P(+) gruplarından daha fazla olduğu bulundu. Ayrıca KAH(+)P(+) ile KAH(-)P(+) gruplar arasında ve KAH(+)P(-) ile KAH(-)P(-) gruplar arasında periodontal parametreler farklılık göstermedi. Beck ve ark. da hastalığı tanımlamak için net bir sonuç olmasa da; SK, CD ve klinik ataçman seviyesi gibi klinik işaretlerin, periodontitisin sistemik sağlık üzerindeki kümülatif etkisini göstermede yetersiz olabileceği vurgulamıştır (180).

Periodontitis ve sistemik hastalıklar arasında bir ilişki olduğunu bildiren bazı çalışmalar ceplerin yüzey alanının avuç içi ya da ön kolun ventral yüzeyi kadar olduğunu göstermektedir. Birçok çalışmada ataçman kaybı yüzey alanıyla periodontitisin lineer ölçümü arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (154).

Bakteri ve inflamatuvar medyatörlerin sistemik dolaşıma girmesiyle oluşan inflamatuvar yükün inflame periodontal doku miktarı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle, diğer hastalıklar için bir risk faktörü olarak periodontitisin sınıflandırması inflamasyonlu periodontal doku miktarını ölçülmesiyle yapılabilir. Genel olarak CD ve KAK periodontitisi sınıflandırmak ve tanımlamak için kullanılır (274). Bu sınıflamalar inflamasyonlu periodontal doku miktarını ölçmedikleri için periodontitisin yarattığı inflamatuvar yükü ölçmek için kullanılamazlar. Bu nedenle, diğer hastalıklar için bir risk faktörü olan periodontitis nedeniyle oluşan inflamatuvar doku miktarını ölçmek için yeni bir ölçüm geliştirilmiştir (16). PİYA milimetrekaredeki cep epitelinin kanama yüzey alanını yansıtır. PİYA'nın inflame periodontal doku miktarını göstermesinden dolayı, PİYA'nın periodontitisin yarattığı inflamatuvar yük miktarını sayısallaştırdığı varsayılmıştır (274).

Literatürde PİYA/ PEYA ve sistemik ilişkisi sınırlı sayıda çalışma ile bildirilmiştir. Susanto ve ark'nın Endonezyalı tip 2 diyabetli bireylerde yaptığı çalışmada kontrol grubuyla PİYA ve PEYA'nın anlamlı derecede farklılık olduğu bulunmuştur (275). Susanto ve ark'nın Endonezyalı tip 2 diyabetlilerle yaptığı başka bir çalışmada ise PİYA'nın HbA1c değerinin belirleyicisi olmadığı vurgulanmıştır. Yine bu çalışmada bu farklılığın nedeninin antidiyabetik kullanma oranındaki değişiklikler olduğu söylenmiştir (276). Nesse ve ark ise PİYA ve HbA1c arasında bir doz ilişkisinin gerçekten de olduğunu göstermişlerdir (274). Iwasaki ark'nın periodontal hastalık ve azalmış böbrek fonksiyonuyla ilgili yaptığı çalışmada PİYA'nın azalmış böbrek fonksiyonunun kümülatif insidansı ile ilişkisi gösterilmiş (277). Çalışmamızda PİYA ve PEYA değerleri KAH ve periodontitis ilişkisi açısından incelenmiştir. KAH(+P(+)) ile KAH(-P(+)) grupları arasında ve KAH(+P(-)) ve KAH(-P(-)) grupları arasında periodontal parametreler ve sistemik inflamatuvar yük parametreleri farklılık göstermezken, Ancak KAH(-P(+)) ve KAH(+P(+)), KAH(+P(-)) ve KAH(-P(-)) gruplardan daha yüksek periodontal ve sistemik inflamatuvar yük parametre düzeyleri sergilediler.

Çalışmamız serum inflamasyon belirteçleri, sitokinler ve akut faz proteinleri ile sistemik inflamatuvar yüklenme parametreleri (PİYA ve PEYA) ile KAH ve

periodontitis ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Bu yönüyle değerli bulgular sunmaktadır. Daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmaların (regresyon ve diğer uygun analizlerle) alışmamızın hipotezini daha net açıklayabileceğini düşünmekteyiz.



SONUÇLAR

- Yaş haricinde hiçbir sosyodemografik parametre gruplar arasında farklılık göstermedi.
- Antropometrik veriler incelendiğinde (VKİ ve BK) gruplar arasında anlamlı farklılık belirlenmedi. Sigara kullanımı ile ilgili olarak gruplar arasında farklılık bulunmadı.
- Diş sayısı incelendiğinde KAH(-)P(-) grubun bireylerinin, KAH(+P(+)) ve KAH(-)P(+)) gruplarından daha fazla olduğu bulundu. Ayrıca KAH(+P(+)) ile KAH(-)P(+)) arasında ve KAH(+P(-)) ve KAH(-)P(-)) gruplar arasında periodontal parametreler ve sistemik inflamatuvar yük parametreleri farklılık göstermedi. Ancak KAH(-)P(+)) ve KAH(+P(+)), KAH(+P(-)) ve KAH(-)P(-)) gruplarından daha yüksek periodontal ve sistemik inflamatuvar yük parametre düzeyleri sergilediler.
- Tam kan analizi ile ilgili parametrelere bakıldığında KAH(+P(+)) hastalarda sadece PDW düzeyleri diğer tüm gruplardan anlamlı derecede yüksek bulundu. Diğer biyokimyasal parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık olmadığı belirlendi.
- Daha geniş popülasyonlarda yapılacak çalışmaların çalışmamızın hipotezini daha net açıklayabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Periodontitis ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisinde Sistemik İnflamatuvar Yük

Kardiyovasküler ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalarda periodontal enfeksiyonun patolojik rolü ateroskleroz gelişimi için tetikleyici ve ilerletici olarak bildirilmiştir. Sistemik enflamasyon düzeyinin de kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığına inanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı periodontitisle koroner arter hastalığı (KAH) arasındaki ilişkinin sistemik inflamatuvar yüklenme (SİY) üzerinden incelenmesidir.

Çalışmaya KAH şüphesiyle anjiyografi endikasyonu konuluş 77 birey dahil edilmiştir. Anjiyografi öncesinde cep derinliği (CD), klinik ataçman kaybı (KAK), sondlamada kanama (SK) kayıtları dentisyondaki dişlerin altı bölgesinden alındı. Periodontal inflamatuvar yüzey alanı (PİYA) KAK, CD ve SK, periodontal epitelyal yüzey alanı ise KAK ve CD kullanılarak hesaplandı. Gruplar; KAH(+)P(+), KAH(+)P(-), KAH(-)P(+), KAH(-)P(-) bireyler olarak oluşturuldu.

Serum örneklerinde tam kan analizi ve IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , Serum amiloid A, Serum amiloid P, hs-CRP, pentraxin 3 düzeyleri için biyokimyasal analiz yapıldı. Bireylerden sosyodemografik ve antropometrik kayıtlar da alındı. Verilerin analizinde SPSS 15.0® yazılım programı kullanıldı.

Gruplar arasında yaş haricinde hiçbir sosyodemografik ve antropometrik parametrede farklılık belirlenmedi. Yaş KAH olan gruplarda KAH olmayan gruplardan daha fazla idi. Periodontitisi olan bireylerin PİYA değerleri, periodontitisi olmayan ve KAH'si olan /olmayan bireylere göre daha yüksek olarak belirlendi ($p<0,0125$). Trombosit dağılım genişliği (PDW), KAH olan periodontitisli bireylerde KAH olmayan periodontitisli bireylerden yüksek bulundu ($p<0,0125$). Sitokin ve akut faz proteinlerinde gruplararası anlamlı farklılık bulunmadı. Tüm çalışma grubu değerlendirildiğinde PİYA'nın klinik parametrelerle, ortalama trombosit hacmi (MPV) ve PDW ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi (0,005).

Araştırma grubundan elde edilen verilere göre; periodontitis varlığı ve oluşan SİY'in kardiyovasküler olaylar açısından güncel ve önemli belirteçler olan MPV ve PDW ile pozitif korelasyonu KAH ile periodontitis arasında aynı yönde bir ilişki olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Koroner arter hastalığı, periodontitis, sistemik inflamatuvar yük

ABSTRACT

Systemic Inflammatory Burden in the Relationship Between Coronary Artery Disease and Periodontitis

The pathologic role of periodontal infection was reported to trigger/ progress the development of atherosclerosis in studies investigating between cardiovascular disease and periodontitis. The level of systemic inflammation was believed to increase the risk of cardiovascular disease. The aim of this study is to investigate the relationship between coronary artery disease (CAD) and periodontitis regarding systemic inflammatory burden (SIB).

Seventy-seven subjects with the angiography indication regarding the doubt of CAD were participated. The pocket depth (PD), clinical attachment loss (CAD) and bleeding on probing (BOP) were recorded. Periodontally inflammatory surface area (PISA) was calculated using PD, CAL and BOP. The groups were constituted as following; CAD(+)P(+), CAD(+)P(-), CAD(-)P(+), CAD(-)P(-).

Serum samples were used for complete blood cell analysis and taken for biochemical analysis for IL-1, IL-6, IL-10, TNF- α , Serum amyloid A, Serum amyloid P, hs-CRP, Pentraxin 3 levels. The sociodemographic and antropometric variables were recorded. The data was analysed with SPSS 15.0®.

None of sociodemographic and antropometric variables presented significant differences except age between the groups. The presence of periodontitis have not shown significant difference between the CAD(+) and CAD(-) subjects regarding PISA. The platelet distribution width (PDW) was higher in CAD(+)P(+) than CAD(+)P(-) ($p < 0,0125$). Positive corelations between the PISA and clinical parameters, mean platelet volume (MPV) and PDW were determined. No significant difference between the groups determined regarding serum cytokines and acute phase proteins ($p < 0,05$).

The corelations between the presence of periodontitis and related PISA, and MPV and PDW have shown that there might be a relationship between the CAD and periodontitis.

Key Words: Coronary artery disease, periodontitis, systemic inflammatory burden

KAYNAKLAR

1. Savage A, Eaton KA, Moles DR, Needleman I. A systematic review of definitions of periodontitis and methods that have been used to identify this disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 458–467.
2. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): 8–19.
3. Heitz-Mayfield LJA., Disease progression: identification of high-risk groups and individuals for periodontitis. *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): 196–209.
4. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, Janatova T, Podzimek S. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res* 2014; 1-9.
5. Karagöz S. Periodontal hastalıklar ile erken yaşlarda görülen ateroskleroza bağlı koroner hastalıklar arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. Türkiye Cumhuriyeti Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara (Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hamit Bostancı), 2011.
6. Lafon A, Pereira B, Dufour T, Rigouby V, Giroud M, Bejot Y, Tubert-Jeannin S. Periodontal disease and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Neurology* 2014; 21: 1155–1161.
7. Fujita Y, Ito H, Sekino S, Numabe Y. Correlations between pentraxin 3 or cytokine levels in gingival crevicular fluid and clinical parameters of chronic periodontitis. *Odontology* 2012; 100:215–221.
8. Bokhari SA, Khan AA, Tatakis DN, Azhar M, Hanif M, Izhar M. Periodontal therapy lowers serum inflammatory markers. *J Periodontol* 2009; 80: 1574-1580.
9. Schenkein HA, Loos BG. Inflammatory mechanisms linking periodontal diseases to cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (14): 51–69.
10. Elgendy EA., Abdel-Moula Ali S, Zineldeen DH. Effect of local application of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) oil gel on long pentraxin level used as an adjunctive treatment of chronic periodontitis: A randomized controlled clinical study. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(4): 444–448.
11. Herzberg MC, Meyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998;3:151-160.
12. Ebersole CL, Cappell i D. Acute-phase reactants in infections and inflammatory diseases. *Periodontology* 2000 2000;23:19–49.
13. Mayer JM, Raraty M, Slavin J, Kempainen E, Fitzpatrick J, Hietaranta A, Puolakkainen P, Bagar HG, NeoptolemosJP. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C- reactive protein in acute pancreatitis. *BJS* 2002;89: 163-171.

14. AhmedMS, Jadhav AB, Hassan A, Meng QH. Acute phase reactants as novel predictors of cardiovascular disease. *International Scholarly Research Network* 2012;1-18.
15. Gümüş P, Nizam, N Nalbantsoy A, Özçaka Ö, Buduneli N. Saliva and serum levels of pentraxin-3 and interleukin-1b in generalized aggressive or chronic periodontitis. *J Periodontol* 2014 ,85:40-46.
16. Nesse W, Abbas F, van der Ploeg I, Spijkervet FKL, Dijkstra PU, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: quantifying inflammatory burden. *J Clin Periodontol* 2008; 35: 668–673.
17. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13 (4): 3–10.
18. Dhadse P, Gattani D, Mishra R. The link between periodontal disease and cardiovascular disease: How far we have come in last two decades? *J Indian Soc Periodontol.* 2010;14(3):148-54.
19. Demmer RT, Papapanou PN. Epidemiologic patterns of chronic and aggressive periodontitis. *Periodontol* 2000. 2010;53:28-44.
20. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999;4:1-6.
21. Kornman KS. Mapping the pathogenesis of periodontitis: A new look. *J Periodontol* 2008;79:1560-1568.
22. Jin LJ, Chiu GKC, Corbet EF. Are periodontal diseases risk factors for certain systemic disorders—what matters to medical practitioners? *Hong Kong Med J* 2003;9: 31-37
23. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol* 1999;70(4):457-70.
24. Keles ZP, Keles GC, Avcı B, Cetinkaya BO, Emingil G Analysis of YKL-40 acute-phase protein and interleukin-6 levels in periodontal disease. *J Periodontol* 2014; 85(9): 1240-1246.
25. Becerik S, Öztürk VÖ, Atmaca H, Atilla G, Emingil G. Gingival crevicular fluid and plasma acute-phase cytokine levels in different periodontal diseases. *J Periodontol* 2012;83(10):1304-13.
26. D’Aiuto F, Ready D, Tonetti MS. Periodontal disease and C-reactive protein-associated cardiovascular risk. *J Periodont Res* 2004; 39: 236–241.
27. Preshaw PM, Taylor JJ. How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol* 2011; 38 (11): 60–84.
28. Liu YC, Lerner UH, Teng YT. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol* 2000 2010;52(1):163-206.

29. Schroeder HE, Listgarten MA. The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontol 2000* 1997;13:91-120.
30. Schroeder HE, Listgarten MA. The junctional epithelium: from strength to defense. *Dent Res* 2003 82(3):158-161.
31. Bouchard P, Malet J, Borghetti A. Decision-making in aesthetics: root coverage revisited. *Periodontology 2000* 2001; 27: 97–120.
32. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontology 2000* 1997: 14; 9-11.
33. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman KS. Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontology 2000* 1997: 14; 216-248.
34. Schenkman HA. Host responses in maintaining periodontal health and determining periodontal disease. *Periodontology 2000* 2006; 40: 77–93.
35. Tsutsui H, Cai X, Hayashi S. Interleukin-1 family cytokines in liver diseases. *Mediators Inflamm.* 2015;1-19.
36. Baykal Y, Karaayvaz M, Kutlu M. Interleukins. *T Klin J Med Sci.* 1998;18: 77-84.
37. Aydın G. Deneysel omurilik yaralanmasında interlokin-10'un interlokin 1-beta ve interlokin-6 üzerine etkilerinin incelenmesi. T.C Suleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin Cerrahi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Isparta,(Tez Danışmanı: Yrd. Doc. Dr. Tamer KARAASLAN), 2007.
38. Erdemir EO, Duran I, Haliloglu S. Effects of smoking on clinical parameters and the gingival crevicular fluid levels of IL-6 and TNF-1 in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontal* 2004; 31: 99-104.
39. Dalkılıç E, Gül CB Alkış N. İnterlökin-6: İnflamasyonda Başrol Oyuncularından. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2012;38 (2): 157-160.
40. Değirmencioğlu S. Polikistik Over Sendromunda Tnf-Alfa (-308), İnterlökin-6 (-174) Ve İnterlökin-10 (-1082) Gen Polimorfizmi. T.C. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilimdalı, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul,(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Pervin Vural), 2007.
41. Sofyalı E. Investigation Of Interleukin-10 (Il-10) Production from Helicobacter-Activated Il-10+ B Cells On Molecular Level. Istanbul Technical University Graduate School Of Science Engineering And Technology, Department Of Molecular Biology-Genetics And Biotechnology Molecular Biology-Genetics And Biotechnology Programme, İstanbul, (Thesis Advisor: Assoc. Prof. Dr. Ayça Sayı Yazgan), 2014.
42. Opal S, DePalo VA. Anti-Inflammatory cytokines. *CHEST* 2000; 117:1162–1172.

43. de Jong AL, Green DM, Trial JA, Birdsall HH. Focal effects of mononuclear leukocyte transendothelial migration: TNF-alpha production by migrating monocytes promotes subsequent migration of lymphocytes. *J Leukoc Biol* 1996;60(1):129-36.
44. Weiss JM, Sundar SK, Becker KJ, Cierpial MA. Behavioral and neural influences on cellular immune responses: effects of stress and interleukin-1. *J Clin Psychiatry* 1989;50:43-53.
45. Burke AP, Tracy RP, Kolodgie F, Malcom GT, Zieske A, Kutys R, Pestaner J, Smialek J, Virmani R. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 30:2019-23.
46. Güngör M. Hipertansif Hastalarda Olmesartan Tedavisi İle hs-Crp Ve Ekokardiyografik Doku Doppler Parametrelerindeki Değişiklikler. T. C. Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi. Hatay,(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Nihat Şen), 2012.
47. Anderson WH, Davidson TM, Broide DH. Mast cell TNF mRNA expression in nasal mucosa demonstrated by in situ hybridization: a comparison of mast cell detection methods. *J Immunol Methods* 1996;189(2):145-55.
48. Sharma R, Anker SD. Cytokines, apoptosis and cachexia: the potential for TNF antagonism. *International Journal of Cardiology* 2002;85:161–171.
49. de Queiroz AC, Taba M Jr, O’Connell PA, da Nóbrega PB, Costa PP, Kawata VK, Trevisan GL, Novaes AB Jr, de Souza SL, Palioto DB, Grisi MF. Inflammation markers in healthy and periodontitis patients. A Preliminary data screening. *Braz Dent J* 2008; 19(1): 3-8.
50. Westhuyzen J, Healy H. Biology and relevance of C-reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Ann Clin Lab Sci* 2000;30:133–143.
51. Gould JM, Weiser JN. Expression of C-reactive protein in the human respiratory tract. *Infect Immun* 2001;69:1747–1754.
52. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001;158:1039–1051.
53. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR. Markers of inflammation and cardiovascular disease *Circulation* 2003; 107: 499- 511
54. Ridker M, Hennekens CH, Buring JE. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women *N Engl J Med* 2000; 342: 836-43.
55. Inoue K, Kodama T, Daida H. Pentraxin 3: A novel biomarker for inflammatory cardiovascular disease. *Int J Vasc Med* 2012; 1-6.

56. Peri G, Introna M, Corradi D, Iacuitti G, Signorini S, Avanzini F, Pizzetti F, Maggioni AP, Moccetti T, Metra M, Cas LD, Ghezzi P, Sipe JD, Re G, Olivetti G, Mantovani A, Latini R. PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation* 2000;102(6):636-41.
57. Jaillon S, Peri G, Delneste Y, Frémaux I, Doni A, Moalli F, Garlanda C, Romani L, Gascan H, Bellocchio S, Bozza S, Cassatella MA, Jeannin P, Mantovani A. The humoral pattern recognition receptor PTX3 is stored in neutrophil granules and localizes in extracellular traps. *J Exp Med* 2007; 204(4):793-804.
58. Napoleone E, di Santo A, Peri G, Mantovani A, de Gaetano G, Donati MB, Lorenzet R. The long pentraxin PTX3 up-regulates tissue factor in activated monocytes: another link between inflammation and clotting activation. *J Leukoc Biol* 2004;76: 203–209;
59. Meek RL, Urieli-Shoval S, Benditt EP. Expression of apolipoprotein serum amyloid A mRNA in human atherosclerotic lesions and cultured vascular cells: Implications for serum amyloid A function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(8):3186-3190.
60. de Seny D, Cobraiville G, Charlier E, Neuville S, Esser N, Malaise D, Malaise O, Calvo FQ, Relic B, Malaise MG. Acute-phase serum amyloid a in osteoarthritis: regulatory mechanism and proinflammatory properties. *PLoS One* 2013;8(6):1-12.
61. Deetman PE, Bakker SJ, Dullaart RP. High sensitive C-reactive protein and serum amyloid A are inversely related to serum bilirubin: effect-modification by metabolic syndrome. *Cardiovasc Diabetol* 2013;166:1-8.
62. Katayama T, Nakashima H, Takagi C, Honda Y, Suzuki S, Iwasaki Y, Yano K. prognostic value of serum amyloid a protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J* 2005; 69: 1186–1191.
63. Onat A, Yüksel M, Koroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Cakmak HA, Karagöz A, Can G. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol* 2013;41(5):373-378.
64. Şahan M. İskemik İnme İle Acil Servise Başvuran Hastalarda Akut Faz Reaktanları Ve Sitokin Düzeyleri İle Kısa Dönem mortalite Arasındaki İlişki. T.C. Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Adana(Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ahmet Sebe),2009.
65. Klouche M, Peri G, Knabbe C, Eckstein HH, Schmid FX, Schmitz G ve ark. Modified atherogenic lipoproteins induce expression of pentraxin-3 by human vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2004; 175: 221-228.
66. Tsun JG, Shiu SW, Wong Y, Yung S, Chan TM, Tan KC. Impact of serum amyloid A on cellular cholesterol efflux to serum in type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2013; 231: 405-410.

67. King VL, Thompson J, Tannock LR. Serum amyloid A in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2011; 22: 302-307.
68. Urieli-Shoval S, Linke RP, Matzner Y. Expression and function of serum amyloid A, a major acute-phase protein, in normal and disease states. *Curr Opin Hematol* 2000;7(1):64-69.
69. Norata GD, Garlanda C, Catapano AL. The long pentraxin PTX3: a modulator of the immunoinflammatory response in atherosclerosis and cardiovascular diseases. *Trends Cardiovasc Med* 2010; 20: 35-40.
70. Hwang SD, Bae JS, Jo DH, Kim KI, Cho MY, Jee BY, Park MA, Park CI. Gene expression and functional characterization of serum amyloid P component 2 in rock bream, *Oplegnathus fasciatus*. *Fish Shellfish Immunol* 2015;47(1):521-527.
71. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995 ;92(10):4299-4303.
72. Horgan SJ, Watson CJ, Glezeva N, Collier P, Neary R, Tea IJ, Corrigan N, Ledwidge M, McDonald K, Baugh JA. Serum Amyloid P-Component Prevents Cardiac Remodeling in Hypertensive Heart Disease. *J Cardiovasc Transl Res* 2015 ;8(9):554-66.
73. Güner İ, Özmen D, Bayındır O. Sitokinler. *T Klin J Med Sci* 1997; 17: 65-74
74. Nardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 6(1): 30-40.
75. Offenbacher, S., Haesman, P.A., Collins, J.G.. Modulation of host PGE secretion as a determinant of periodontal disease expression, *J Periodontol* 1993; 64: 432-444.
76. Külekçi G, Gökbüget A. Ağız mikroflorasının genel sağlığa etkisi. *ANKEM Derg.* 2009;23(3):137-145 .
77. Sahingur SE, Sharma A, Genco RJ, De Nardin E. Association of increased levels of fibrinogen and the -455G/A fibrinogen gene polymorphism with chronic periodontitis. *J Periondontol* 2003; 74: 329-337.
78. Keleş GÇ, Çetinkaya BÖ, Şimşek SB, Köprülü D, Kahraman H. The role of periodontal disease on acute phase proteins in patients with coronary heart disease and diabetes. *Turk J Med Sci.* 2007; 37 (1): 39-44.
79. Ahn SJ, Rhim EM, Kim JY, Kim KH, Lee HW, Kim EC, Park SH. Tumor necrosis factor- α induces matrix metalloproteinases-3, -10, and -13 in human periodontal ligament cells. *J Periodontol* 2014;85:490-497.
80. Çintan S, Güvenç D. Periodontal hastalık: Sistemik parametreler. *ANKEM Derg.* 2011;25(2):56-61.

81. Amabile N, Susini G, Pettenati-Soubayroux I, Bonello L, Gil JM, Arques S, Bonfil JJ, Paganelli F. Severity of periodontal disease correlates to inflammatory systemic status and independently predicts the presence and angiographic extent of stable coronary artery disease. *J Intern Med* 2008;263(6):644-652.
82. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2012; 32(9): 2045-2051.
83. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu M, Ugarte R. Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2007 ;78(12):2289-2302.
84. Li X, Tse HF, Jin LJ. Novel endothelial biomarkers: Implications for periodontal disease and CVD. *J Dent Res.* 2011; 90(9):1062-1069.
85. Gorska R, Gregorek H, Kowalski J, Laskus-Perendyk A, Syczewska M, Madalinski K. Relationship between clinical parameters and cytokine profiles in inflamed gingival tissue and serum samples from patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 1046-1052.
86. Gemmell, E., Marshall, R.I., Seymour, G.J., Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease, *Periodontology* 2000 1997; 14: 112-143.
87. Seymour, GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here?, *Acta Odontol. Scand.* 2001; 59: 167-173.
88. Nibali L, Fedele S, D'Aiuto F, Donos N. Interleukin-6 in oral diseases: a review. *Oral Diseases* 2012; 18: 236–243.
89. Garlet GP. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res* 2010; 89(12): 1349-1363.
90. Ide M, McPartlin D, Coward PY, Crook M, Lumb P, Wilson RF. Effect of treatment of chronic periodontitis on levels of serum markers of acute-phase inflammatory and vascular responses. *J Clin Periodontol* 2003; 30:334-340.
91. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res* 2000;79: 49-57
92. Fu YW, Li XX, Xu HZ, Gong YQ, Yang Y. Effects of periodontal therapy on serum lipid profile and proinflammatory cytokines in patients with hyperlipidemia: a randomized controlled trial. *Clin Oral Investig.*2015; doi 10.1007/s00784-015-1621-2.
93. Oh H, Hirano J, Takai H, Ogata Y. Effects of initial periodontal therapy on interleukin-1 β level in gingival crevicular fluid and clinical periodontal parameters. *J Oral Sci* 2015;57(2):67-71.

94. Shyu KG, Choy CS, Wang DC, Huang WC, Chen SY, Chen CH, Lin CT, Chang CC, Huang YK. change of scaling-induced proinflammatory cytokine on the clinical efficacy of periodontitis treatment. *ScientificWorldJournal* 2015;1-7.
95. Javed F, Al-Daghri NM, Wang HL, Wang CY, Al-Hezaimi K. Short-term effects of non-surgical periodontal treatment on the gingival crevicular fluid cytokine profiles in sites with induced periodontal defects: A Study on dogs with and without streptozotocin-induced diabetes. *J Periodontol* 2014; 85(11):1589-95.
96. Acharya AB, Thakur S, Muddapur MV. Effect of scaling and root planing on serum interleukin-10 levels and glycemic control in chronic periodontitis and type 2 diabetes mellitus. *J Indian Soc Periodontol* 2015;19(2):188-93.
97. Armingohar Z, Jørgensen JJ, Kristoffersen AK, Schenck K, Dembic Z. Polymorphisms in the interleukin-10 gene and chronic periodontitis in patients with atherosclerotic and aortic aneurysmal vascular diseases. *J Oral Microbiol* 2015;19;7:26051.
98. Ebersole JL, Kirakodu S, Novak MJ, Stromberg AJ, Shen S, Orraca L, Gonzalez-Martinez J, Burgos A, Gonzalez OA. Cytokine gene expression profiles during initiation, progression and resolution of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2014;41(9):853-61.
99. Perunovic ND, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic SM, Aleksic ZM, Plecas DV, Madianos PN, Cacic SS. The Association between periodontal inflammation and labor triggers elevated cytokine levels in pre-term birth: a cross-sectional study. *J Periodontol* 2015; 8:1-13.
100. Goto H, Ishihara Y, Kikuchi T, Izawa A, Ozeki N, Okabe E, Kamiya Y, Ozawa Y, Mizutani H, Yamamoto G, Mogi M, Nakata K, Maeda H, Noguchi T, Mitani A. Interleukin-1 receptor antagonist has a novel function in the regulation of matrix metalloproteinase-13 expression. *PLoS One* 2015;10(10):1-16.
101. Leite AC, Carneiro VM, Guimarães Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014;29(1):69-77.
102. Rawlinson A, Dalati MH, Rahman S, Walsh TF, Fairclough AL. Interleukin-1 and IL-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 2000; 27(10):738-43
103. Ishihara Y, Nishihara T, Kuroyanagi T, Shirozu N, Yamagishi E, Ohguchi M. Gingival crevicular interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites. *J Periodontal Res* 1997; 32(6):524-529.
104. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett PM, Ready D, Tonetti MS. Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers. *J Dent Res* 2004;83(2):156-160.

105. Correa FO, Gonçalves D, Figueredo CM, Bastos AS, Gustafsson A, Orrico SR. Effect of periodontal treatment on metabolic control, systemic inflammation and cytokines in patients with type 2 diabetes. *J Clin Periodontol* 2010;37(1):53-58.
106. Buduneli N, Kinane DF: Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. *J Clin Periodontol* 2011;38(11): 85–105.
107. Kinane DF, Preshaw PM, Loos BG. Working Group 2 of Seventh European Workshop on Periodontology. Host-response: understanding the cellular and molecular mechanisms of host-microbial interactions - consensus of the Seventh European Workshop on Periodontology. *J Clin Periodontol* 2011;38(11):44–48.
108. Almaghlouth AA, Cionca N, Cancela JA, Décaillet F, Courvoisier DS, Giannopoulou C, Mombelli A. Effect of periodontal treatment on peak serum levels of inflammatory markers. *Clin Oral Investig* 2014;18(9):2113-2121.
109. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA. Guidelines for Coronary Angiography, Scanlon and Faxon ACC/AHA Coronary Angiography Guidelines, *JACC*. 1999;33(6):1756–1824.
110. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Vano M, Gabriele M, Tonetti M. Effects of non-surgical periodontal therapy on glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 638–643.
111. Gheren LW, Cortelli JR, Rodrigues E, Holzhausen M, Saad WA. Periodontal therapy reduces arginase activity in saliva of patients with chronic periodontitis. *Clin Oral Investig* 2008;12(1):67-72.
112. Graziani F, Cei S, Tonetti M, Paolantonio M, Serio R, Sammartino G, Gabriele M, D’Aiuto F. Systemic inflammation following non-surgical and surgical periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2010; 37: 848–854.
113. Gupta B, Sawhney A, Patil N, Yadav M, Tripathi S, Sinha S, Sharma S, Gupta S. Effect of Surgical Periodontal Therapy on Serum C-reactive Protein Levels Using ELISA in Both Chronic and Aggressive Periodontitis Patient. *J Clin Diagn Res* 2015;9(10):ZC01-ZC05.
114. Torumtay G, Kırzioğlu FY, Öztürk Tonguç M, Kale B, Calapoglu M, Orhan H. Effects of periodontal treatment on inflammation and oxidative stress markers in patients with metabolic syndrome. *J Periodont Res* 2015; doi:10.1111/jre.12328.
115. Kundu MK, Meena LP, Tripathi K, Tripathi R, Parihar S, Dwivedi AND. Estimation of cardiovascular risk severity in chronic periodontitis patients. *TAF Prev Med Bull* 2015; 14(1): 49-54.

116. O'Flaherty M, Sans-Menendez S, Capewell S, Jørgensen T. Epidemiology of atherosclerotic cardiovascular disease: scope of the problem and its determinants. *European Society of Cardiology* 2015;13:1-33.
117. Li JJ. Inflammation in coronary artery diseases. *Chin Med J* 2011;124(21):3568-3575.
118. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02- 5215 September 2002.
119. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 168-75.
120. Libby P.: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420 2002; 868–874.
121. Libby P, Packard RRS. Inflammation in Atherosclerosis: From Vascular Biology to Biomarker Discovery and Risk Prediction. *Clinical Chemistry* 2008; 54:24 –38.
122. Paquette DW, Brodala N, Nichols TC: Cardiovascular disease, inflammation, and periodontal infection. *Periodontol* 2000 2007;44:113-126.
123. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med.* 2005; 352:1685–1695.
124. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13–C18.
125. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* 1999; 19:972-978.
126. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GD. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br. J. Haematol.* 1999;104:246-257.
127. Lowe GDO. The relationship between infection, inflammation and cardiovascular disease : An overview. *Ann Periodontol.* 2001; 6:1-8.
128. Shimada K. Immune system and atherosclerotic disease: heterogeneity of leukocyte subsets participating in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circulation Journal.* 2009;73 (6): 994–1001.
129. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107(16): 2109–2114.
130. Al Shahi H, Shimada K, Miyauchi K, Yoshihara T, Sai E, Shiozawa T, Naito R, Aikawa T, Ouchi S, Kadoguchi T, Miyazaki T, Daida H. Elevated circulating

levels of inflammatory markers in patients with acute coronary syndrome. *Int J Vasc Med.* 2015;1-8.

131. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *The New England Journal of Medicine.* 1994;331(7): 417–424.
132. Iwata H, Nagai R. Novel Immune Signals and Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2012; 14: 484-490.
133. Kolodgie FD, Burke AP. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2001; 16: 285–292.
134. Mizia-Stec K, Gąsior Z, Zahorska-Markiewicz B. Serum tumour necrosis factor alpha, interleukin-2 and interleukin-10 activation in stable angina and acute coronary syndromes. *Coronary Artery Disease* 2003;14(6):431–438.
135. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008; 122(4):417-433.
136. Deligönül U. Coronary anjiyography as a prognostic tool, *Ana Kar Der.* 2001; 1: 189- 196.
137. Popma JJ. coronary angiography and intravascular ultrasound imaging. *braunwald's heart disease a text book of cardiology Eighth Ed.* Elsevier Saunders Philadelphia, 2008. Chapter 20.
138. Yalçın R, Cemri M, Boyacı B. Koroner arter hastalığı 1, *Gazi Tıp Dergisi.* 2006; 17:1-133.
139. Karadağ B. Kararlı angina pektoriste girişimsel yaklaşım. *Koroner Anjiyografi ve Revaskularizasyon Stratejileri, İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Kardiyoloji Gündemi Sempozyum Dizisi.* 2008;64:89-102.
140. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van d, V: Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periondontol* 2000;71:1528-1534
141. Noack B, Genco RJ, Trevisan M, Grossi S, Zambon JJ, De NE: Periodontal infections contribute to elevated systemic C-reactive protein level. *J Periondontol* 2001;72:1221-1227.
142. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S: Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periondontol* 1996;67:1123-1137.
143. Libby P, Ridker PM, Maseri A: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135-1143.

144. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ: Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000;71:1554-1560.
145. Sims TJ, Lernmark A, Mancl LA, Schifferle RE, Page RC, Persson GR: Serum IgG to heat shock proteins and Porphyromonas gingivalis antigens in diabetic patients with periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002;29:551-562.
146. Buhlin K, Gustafsson A, Hakansson J, Klinge B: Oral health and cardiovascular disease in Sweden. *J Clin Periodontol* 2002;29:254-259.
147. Gomes MS, Hugo FN, Hilgert JB, Sant'Ana Filho M, Padilha DMP, Simonsick EM, Ferrucci L, Reynolds MA. Apical periodontitis and incident cardiovascular events in the Baltimore Longitudinal Study of Ageing. *International Endodontic Journal* 2015 doi: 10.1111/iej.12468
148. Renvert S, Pettersson T, Ohlsson O, Persson GR. bacterial profile and burden of periodontal infection in subjects with a diagnosis of acute coronary syndrome. *J Periodontol* 2006;77(7):1110-1119.
149. Pussinen PJ, Nyyssonen K, Alftan G, Salonen R, Laukkanen JA, Salonen JT. Serum antibody levels to Actinobacillus actinomycetemcomitans predict the risk for coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005;25:833-838.
150. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005; 76(11):2106-2115.
151. Mustapha IZ, Debrey S, Oladubu S, Ugarte R. markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol* 2007;78(12):2289-2302.
152. Nylund KM, Meurman JH, Heikkinen AM, Honkanen E, Vesterinen M, Furuholm JO, Tervahartiala T, Sorsa T, Ruokonen HM. Periodontal inflammatory burden and salivary matrix metalloproteinase-8 concentration among patients with chronic kidney disease at the Predialysis Stage. *J Periodontol* 2015; 86(11):1212-1220.
153. Pradhan-Palikhe P, Mäntylä P, Paju S, Buhlin K, Persson GR, Nieminen MS, Sinisalo J, Pussinen PJ. Subgingival bacterial burden in relation to clinical and radiographic periodontal parameters. *J Periodontol* 2013; 84(12):1809-1817.
154. Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA: The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodont Res* 2001; 36: 48-55.
155. D'Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: Results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006;151:977-84.
156. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Periodontol* 2013;84(4):1-7.

157. Musalaiah SV, Anupama M, Nagasree M, Krishna CM, Kumar A, Kumar P. Evaluation of nonsurgical periodontal therapy in chronic periodontitis patients with anemia by estimating hematological parameters and high-sensitivity C-reactive protein levels. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 2014;6(5):64–69.
158. Koppolu P, Durvasula S, Palaparthi R. Estimate of CRP and TNF-alpha level before and after periodontal therapy in cardiovascular disease patients. *The Pan African Medical Journal* 2013;15(92):1-10.
159. Zhou SY, Duan XQ, Hu R, Ouyang XY. Effect of non-surgical periodontal therapy on serum levels of TNF-a, IL-6 and C-reactive protein in periodontitis subjects with stable coronary heart disease. *Chin J Dent Res* 2013;16(2):145–151.
160. Radafshar G, Shad B, Ariamajd E, Geranmayeh S. effect of intensive non-surgical treatment on the level of serum inflammatory markers in advanced periodontitis. *Journal of Dentistry* 2010;7(1):24-30.
161. Marcaccini AM, Meschiari CA, Sorgi CA, Saraiva MC, de Souza AM, Faccioli LH, Tanus-Santos JE, Novaes AB, Gerlach RF. Circulating interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein decrease after periodontal therapy in otherwise healthy subjects. *J Periodontol* 2009;80(4):594-602.
162. Pradeep AR, Kathariva R, Raghavendra NM, Sharma A. Levels of pentraxin-3 in gingival crevicular fluid and plasma in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2011;82:734–41.
163. Szulc M, Kustrzycki W, Janczak D, Michalowska D, Baczynska D, radwanoczko m. presence of periodontopathic bacteria dna in atheromatous plaques from coronary and carotid arteries. *Biomed Res Int.* 2015;1-6.
164. Velsko IM, Chukkapalli SS, Rivera-Kweh MF, Chen H, Zheng D, Bhattacharyya I, Gangula PR, Lucas AR, Kesavalu L. *Fusobacterium nucleatum* alters atherosclerosis risk factors and enhances inflammatory markers with an atheroprotective immune response in ApoE(null) mice. *PLoS One* 2015;10:1-19.
165. Kurita-Ochiai T, Yamamoto M. Periodontal pathogens and atherosclerosis: implications of inflammation and oxidative modification of LDL. *Biomed Res Int.* 2014;1-7.
166. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 296–302.
167. Srinivasa TS, Agrawal P, Goyal P, Farista S, Sowmya NK, Deonani S. Comparative clinical evaluation of glycosylated haemoglobin level in healthy

- and chronic periodontitis patients: A chairside diagnostic method. *Indian J Dent Res.* 2015;26(5):504-507.
168. Jindal A, Parihar AS, Sood M, Singh P, Singh N. Relationship between severity of periodontal disease and control of diabetes (glycated hemoglobin) in patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Oral Health.* 2015;7(2):17-20.
 169. Araújo MV, Hong BY, Fava PL, Khan S, Burlison JA, Fares G, Samson W, Strausbaugh LD, Diaz PI, Ioannidou E. End stage renal disease as a modifier of the periodontal microbiome. *BMC Nephrology.* 2015; 9;16:80.
 170. Zhou X, Han J, Liu Z, Song Y, Wang Z, Sun Z. Effects of periodontal treatment on lung function and exacerbation frequency in patients with chronic obstructive pulmonary disease and chronic periodontitis: A 2-year pilot randomized controlled trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 564–572.
 171. WHO; World Heart Federation, Global atlas on cardiovascular disease prevention and control Policies, strategies and interventions, 2011
 172. Mooney S, Tracy R, Osler T, Grace C. elevated biomarkers of inflammation and coagulation in patients with HIV are associated with higher Framingham and VACS Risk Index Scores. *PLoS One* 2015;10:1-12.
 173. Penumarthy S, Penmetsa GS, Mannem S. Assessment of serum levels of triglycerides, total cholesterol, high-density lipoprotein cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol in periodontitis patients. *J Indian Soc Periodontol* 2013; 17(1): 30-35.
 174. Pussinen PJ, Vilkuna-Rautiainen T, Alfthan G, Palosuo T, Jauhiainen M, Sundvall J, Vesanen M, Mattila K, Asikainen S. Severe periodontitis enhances macrophage activation via increased serum lipopolysaccharide. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(11): 2174-2180.
 175. Feingold KR, Grunfeld C. The Effect of Inflammation and Infection on Lipids and Lipoproteins. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDTText.com, Inc.; 2000-2015. PMID: 25905160.
 176. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993 Mar 13;306(6879):688-91.
 177. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000 Sep 20;284(11):1406-10.
 178. Howell TH, Ridke PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. Male Physicians. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2001; 37: 445-450.
 179. Emingil G, Buduneli E, Aliyev A, Akilli A, Atilla G. Association between periodontal disease and acute myocardial infarction. *J Periodontol* 2000; 71(12):1882-1886.

180. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lm D, Moss K, Elter J, Offenbacher S. Periodontal disease and coronary heart disease: A Reappraisal of the exposure. *Circulation* 2005; 112:19-24.
181. Leong XF, Chun-Yi Ng, Badiah B, Das S. Association between Hypertension and Periodontitis: Possible Mechanisms. *The Scientific World Journal*.2014; 768237, 1-11.
182. Brito LC, Dalb'ó S, Striechen TM. Experimental periodontitis promotes transient vascular inflammation and endothelial dysfunction. *Archives of Oral Biology* 2013;58(9): 1187–1198.
183. Eder A, Koegl E, vonDuvillard SP, Sinzinger H, Beret R. Influence of cigarette smoking on synthesis of eicosanoids, isoprostanes and lipoxygenase metabolites in apical periodontitis. *Archives of Oral Biology* 2012;57(8):1133–1140.
184. Herrera BS, Martins-Porto R, Campi P. Local and cardiorenal effects of periodontitis in nitric oxide-deficient hypertensive rats. *Archives of Oral Biology* 2011;56(1): 41–47.
185. Papapanagiotou D, Nicu EA, Bizzarro S. Periodontitis is associated with platelet activation. *Atherosclerosis*.2009; 202; 605–611.
186. Rivas-Tumanyan S, Campos M, Zevallos JC, Joshipura KJ. Periodontal disease, hypertension and blood pressure among older adults in Puerto Rico. *J Periondontol* 2013; 84(2): 203–211.
187. Peres MA, Tsakos G, Barbato PR, Silva DAS, Peres KG. Tooth loss is associated with increased blood pressure in adults: a multidisciplinary population-based study. *J Clin Periodontol* 2012; 39(9):824–833.
188. George A, George SP, John S, George N, Joe S, Mathew R. Changes in inflammatory markers in bacterial- and nifedipine-induced gingival inflammation. *J Int Oral Health* 2015;7(2):64-67.
189. Ülkümen BA, Pala HG, Çalık E, Oruc Koltan S. Platelet distribution width (PDW):A putative marker for threatened preterm labour. *Pak J Med Sci* 2014;30(4):745-748.
190. Eskicioglu F, Ülkümen BA, Çalık E. Complete blood count parameters may have a role in diagnosis of gestational trophoblastic disease. *Pak J Med Sci* 2015;31(3):667-671.
191. Prakash S, Dhingra K, Priya S. Similar hematological and biochemical parameters among periodontitis and control group subjects. *European Journal of Dentistry* 2012; 6(3): 287-294.
192. Gokhale SR, Sumanth S, Padhye AM. Evaluation of blood parameters in patients with chronic periodontitis for signs of anemia. *J Periondontol* 2010;81:1202-1206.

193. Hutter JW, Van der Velden U, Varoufaki A, Huffels RA, Hoek FJ, Loos BG. Lower numbers of erythrocytes and lower levels of hemoglobin in periodontitis patients compared to control subjects. *J Clin Periodontol* 2001;28:930-936.
194. Wakai K, Kawamura T, Umemura O, Hara Y, Machida J, Anno T, Ichihara Y, Mizuno Y, Tamakoshi A, Lin Y, Nakayama T, Ohno Y. Associations of medical status and physical fitness with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1999;26:664-672.
195. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol 2000* 2001;25:21-36.
196. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Pre-existing cardiovascular disease and periodontitis: a follow-up study. *J Dent Res* 2002;81(3):186-191.
197. Oral health and cardiovascular disease in Sweden. Results of a national questionnaire survey. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 254–259.
198. Pussinen PJ, Mattila K. Periodontal infections and atherosclerosis: mere associations? *Curr Opin Lipidol.* 2004; 15(5): 583-8.
199. Rufail ML, Schenkein HA, Koertge TE, Best AM, Barbour SE, Tew JG, van Antwerpen R. Atherogenic lipoprotein parameters in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontal Res* 2007; 42(6): 495-502.
200. Teeuw WJ, Slot DE, Susanto H, Gerdes VE, Abbas F, D’Aiuto F, Kastelein JJ, Loos BG. Treatment of periodontitis improves the atherosclerotic profile: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2014; 41(1): 70-79.
201. Kannel WB. Risk Stratification in hypertension: New Insights from the Framingham Study. *Am J Hypertens.* 2000;13:3-10.
202. Androsz-Kowalska O, Jankowski K, Rymarczyk Z, Kowalski J, Pruszczyk P, Górska R. Correlation between clinical parameters of periodontal disease and mean platelet volume in patients with coronary artery disease: a pilot study. *Kardiol Pol* 2013;71(6):600-605.
203. Lourbakos A, Yuan YP, Jenkins AL, Travis J, Andrade-Gordon P, Santulli R, Potempa J, Pike RN. Activation of protease-activated receptors by gingipains from *Porphyromonas gingivalis* leads to platelet aggregation: a new trait in microbial pathogenicity. *Blood.* 2001; 97: 3790–3797.
204. Nadar SK, Blann AD, Kamath S, Beevers DG, Lip GY. Platelet indexes in relation to target organ damage in high-risk hypertensive patients. A substudy of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 415–422.
205. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 146–147.

206. Krysiak R, Okopień B. Pleiotropic effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in normotensive patients with coronary artery disease. *Pharmacol Rep* 2008;60(4):514-523.
207. Rana JS, Boekholdt SM, Ridker PM, Jukema JW, Luben R, Bingham SA, Day NE, Wareham NJ, Kastelein JJ, Khaw KT. Differential leucocyte count and the risk of future coronary artery disease in healthy men and women: the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *J Intern Med* 2007;262(6):678-89.
208. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44(10):1945-56.
209. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, Renlund DG, Muhlestein JB; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005;45(10):1638-1643.
210. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C, Melandri G. Periodontal health improves systemic inflammatory and haemostatic status in subjects with coronary heart disease. *J Clin Periodontol* 2005;32:188-192.
211. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96(4):1102-1108.
212. Lee CD, Folsom AR, Nieto FJ, Chambless LE, Shahar E, Wolfe DA. White blood cell count and incidence of coronary heart disease and ischemic stroke and mortality from cardiovascular disease in African-American and White men and women: atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2001;154(8):758-764.
213. Ott IJ, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schömig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation* 1996; 94(6):1239-46.
214. Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK. C-Reactive Protein (CRP) and its association with periodontal disease: A Brief review *J Clin Diagn Res* 2014; 8(7):21-24.
215. Reading PC, Bozza S, Gilbertson B, Tate M, Moretti S, Job ER, Crouch EC, Brooks AG, Brown LE, Bottazzi B, Romani L, Mantovani A. Antiviral activity of the long chain pentraxin PTX3 against influenza viruses. *J Immunol* 2008;180:3391-3398.
216. Tennent GA, Lovat LB, Pepys MB. Serum amyloid P component prevents proteolysis of the amyloid fibrils of Alzheimer disease and systemic amyloidosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995 ;92(10): 4299-4303.

217. Hawkins PN, Lavender JP, Pepys MB. Evaluation of systemic amyloidosis by scintigraphy with ¹²³I-labeled serum amyloid P component. *N Engl J Med.* 1990;323(8):508-513.
218. Botto M, Hawkins PN, Bickerstaff MC, Herbert J, Bygrave AE, McBride A, Hutchinson WL, Tennent GA, Walport MJ, Pepys MB. Amyloid deposition is delayed in mice with targeted deletion of the serum amyloid P component gene. *Nat Med.* 1997; 3(8): 855-859.
219. Fitzsimmons TR, Sanders AE, Bartold PM, Slade GD. Local and systemic biomarkers in gingival crevicular fluid increase odds of periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010;37(1):30-36.
220. Megson E, Fitzsimmons T, Dharmapatni K, Bartold PM. C-reactive protein in gingival crevicular fluid may be indicative of systemic inflammation. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (9): 797–804.
221. Anne C, Valéria C, Maria G. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and hdl in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2014;29(1):69-77.
222. Kobayashi T, Yokoyama T, Ito S, Kobayashi D, Yamagata A, Okada M, Oofusa K, Narita I, Murasawa A, Nakazono K, Yoshie H. Periodontal and serum protein profiles in patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor inhibitor adalimumab. *J Periodontol* 2014;85(11):1480-88.
223. D’Aiuto F, Nibali L, Parkar M, Suvan J, Tonetti MS. Short-term effects of intensive periodontal therapy on serum inflammatory markers and cholesterol. *J Dent Res* 2005; 84: 269-273.
224. Williams RC, Barnett AH, Claffey N, Davis M, Gadsby R, Kellett M, Lip GYH, Thackray S. The potential impact of periodontal disease on general health: a consensus view. *Curr Med Res Opin* 2008; 24(6): 1635-1643.
225. Tüter G, Serdar M, Kurtiş B, Walker SG, Atak A, Toyman U, Pinar S, Aykan T. Effects of scaling and root planing and subantimicrobial dose doxycycline on gingival crevicular fluid levels of matrix metalloproteinase-8, -13 and serum levels of HsCRP in patients with chronic periodontitis. *J Periodontol* 2010;81:1132-39.
226. Ebersole JL, Machen RL, Steffen MJ, Willmann DE. Systemic acute-phase reactants, C-reactive protein and haptoglobin in adult periodontitis. *Clin Exp Immunol* 1997;107:347-352.
227. Fredriksson MI, Figueredo CMS, Gustafsson A, Bergstrom KG, Asman BE. Effect of periodontitis and smoking on blood leukocytes and acute-phase proteins. *J Periodontol* 1999;70:1355-1360.
228. Slade GD, Ghezzi EM, Heiss G, Beck JD, Riche E, Offenbacher S. Relationship between periodontal disease and C-reactive protein among adults in the atherosclerosis risk in communities study. *Arch Intern Med* 2003;163:1172-1179.

229. Graziani F, Cei S, La Ferla F, Gabriele M, Tonetti M. Effects of non-surgical periodontal therapy on glomerular filtration rate of the kidney: an exploratory trial. *J Clin Periodontol* 2010;37(7):638–643.
230. Ommen SR, Gibbons RJ, Hodge DO, Thomson SP. Usefulness of the lymphocyte concentration as a prognostic marker in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997;79(6):812-814.
231. Linden GJ, McClean K, Young I, Evans A, Kee F. Persistently raised c-reactive protein levels are associated with advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2008;35(9):741-747.
232. Offenbacher S, Beck JD, Moss K, Mendoza L, Paquette DW, Barrow DA, Couper DJ, Stewart DD, Falkner KL, Graham SP, Grossi S, Gunsolley JC, Madden T, Maupome G, Trevisan M, Van Dyke TE, Genco RJ. Results from the periodontitis and vascular events (PAVE) study: a pilot multicentered, randomized, controlled trial to study effects of periodontal therapy in a secondary preventive model of cardiovascular disease. *J Periodontol* 2009;80(2):190-201.
233. Behle JH, Sedaghatfar MH, Demmer RT, Wolf DL, Celenti R, Kebschull M, Belusko PB, Herrera-Abreu M, Lalla E, Papapanou PN. Heterogeneity of systemic inflammatory responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 2009;36(4):287- 294.
234. <http://powerandsamplesize.com/Calculators/Compare-2-Means/2-Sample-Equality>
235. Seong MK. Prognostic inflammation score in surgical patients with colorectal cancer. *Journal of Korean Medical Science*. 2015;30(12):1793-1799.
236. Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, Hibi K, Tsukahara K, Okuda J, Iwahashi N, Ozaki H, Yano H, Kusama I, Nakati T, Umemura S, Kimura K. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J* 2007;71(2):186-90.
237. Ardila CM, Guzmán IC. Comparison of serum amyloid A protein and C-reactive protein levels as inflammatory markers in periodontitis. *J Periodontal Implant Sci* 2015;45(1):14-22.
238. Pietilä KO, Harmoinen AP, Jokiniitty J, Pasternack AI. Serum C-reactive protein concentration in acute myocardial infarction and its relationship to mortality during 24 months of follow-up in patients under thrombolytic treatment. *Eur Heart J* 1996;17(9):1345-1349.
239. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the centers

- for disease control and prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511.
240. Festa A, Hanley AJ, Tracy RP, D'Agostino R Jr, Haffner SM. Inflammation in the prediabetic state is related to increased insulin resistance rather than decreased insulin secretion. *Circulation* 2003;108(15):1822-30.
 241. Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM Serum amyloid P and cardiovascular disease in older men: Results from the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 352–358.
 242. Renvert S, Persson RE, Persson GR. Tooth loss and periodontitis in older individuals: results from the Swedish National Study on Aging and Care. *J Periodontol* 2013;84:1134-1144.
 243. Hecht HS. Coronary Artery Calcium Scanning: Past, Present, and Future. *J Am Coll Cardiol Img.* 2015;8(5):579-596.
 244. Nicu EA, Van der Velden U, Nieuwland R, Everts V, Loos BG. Elevated trombositol and leukocyte response to oral bacteria in periodontitis. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 162–170
 245. İçli A, Tayyar S, Varol E, Aksoy F, Arslan A, Ersoy I, Akçay S. Mean platelet volume is increased in infective endocarditis and decreases after treatment. *Med Princ Pract* 2013;22(3):270-3
 246. Naito Y, Tsujino T, Akahori H, Ohyanagi M, Mitsuno M, Miyamoto Y, Hao H, Hirota S, Masuyama T. Increase in tissue and circulating pentraxin3 levels in patients with aortic valve stenosis. *Am Heart J* 2010;160(4):685-691.
 247. Maugeri N, Rovere-Querini P, Slavich M, Coppi G, Doni A, Bottazzi B, Garlanda C, Cianflone D, Maseri A, Mantovani A, Manfredi AA. Early and transient release of leukocyte pentraxin 3 during acute myocardial infarction. *J Immunol* 2011 ;187(2):970-979.
 248. Birkedal-Hansen H. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodont Res* 1993; 28: 500-510.
 249. Holmlund A, Hanström L, Lerner UH. Bone resorbing activity and cytokine levels in gingival crevicular fluid before and after treatment of periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004;31: 475-482.
 250. Oates TW, Graves DT, Cochran DL. Clinical, radiographic and biochemical assesment of IL-1/TNF α antagonist inhibition of bone loss in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol* 2002; 29:137-143.
 251. Garlet GP, Martins W Jr, Fonseca BA, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2004; 31 (8): 671-679.
 252. Shimada Y, Komatsu Y, Ikezawa-Suzuki I, Tai H, Sugita N, Yoshie H. The effect of periodontal treatment on serum leptin, interleukin-6, and C-reactive protein. *J Periodontol* 2010;81(8):1118-1123.

253. D’Aiuto F, Parkar M, Nibali L, Suvan J, Lessem J, Tonetti MS. Periodontal infections cause changes in traditional and novel cardiovascular risk factors: Results from a randomized controlled clinical trial. *Am Heart J* 2006;151:977-984.
254. Tonetti MS, D’Aiuto F, Nibali L, Donald A, Storry C, Parkar M, Suvan J, Hingorani AD, Vallance P, Deanfield J. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007;356(9):911-920.
255. Mengel R, Bacher M, Flores-De-Jacoby L. Interactions between stress, interleukin-1b, interleukin-6 and cortisol in periodontally diseased patients. *J Clin Periodontal Res* 2002; 29: 1012-1022.
256. Meyle J. Neutrophil chemotaxis and serum concentration of tumor-necrosis-factor-a (TNFa). *J Periodontal Res* 1993;28:491-493.
257. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship Between Interleukin 6 and Mortality in Patients With Unstable Coronary Artery Disease: Effects of an Early Invasive or Noninvasive Strategy. *JAMA* 2001;286(17):2107-2113.
258. Yaroğlu HY, Muşlu N, Ünal N, Ayaz L, Yılmaz D, Polat G, Gümüş LT. Araştırma Makalesi Koroner Arter Hastalarında IL-6, IL-2R VE IGFBP-3 Düzeylerinin Araştırılması. *Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2009;2(3):28-31.
259. Mallat Z, Besnard S, Duriez M. Protective role of interleukin-10 in atherosclerosis. *Circ Res* 1999;85:17–24.
260. Skoog T, Dichtl W, Boquist S, Skoglund-Andersson C, Karpe F, Tang R, Bond MG, de Faire U, Nilsson J, Eriksson P, Hamsten A.. Plasma tumour necrosis factor-alpha and early carotid atherosclerosis in healthy middle-aged men. *Eur Heart J* 2002; 23: 376–83.
261. Merhi-Soussi F, Kwak BR, Magne D, Chadjichristos C, Berti M, Pelli G, James RW, Mach F, Gabay C. Interleukin-1 plays a major role in vascular inflammation and atherosclerosis in male apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovasc Res* 2005; 66: 583–593.
262. Pasqui AL, Di Renzo M, Bova G, Maffei S, Pompella G, Auteri A, Puccetti L. Pro-inflammatory/anti-inflammatory cytokine imbalance in acute coronary syndromes. *Clin Exp Med* 2006;6(1):38-44.
263. Francis SE, Camp NJ, Dewberry RM, Gunn J, Syrris P, Carter ND, Jeffery S, Kaski JC, Cumberland DC, Duff GW, Crossman DC. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and coronary artery disease. *Circulation* 1999; 99:861–866.
264. Keso T, Perola M, Laippala P, Ilveskoski E, Kunnas TA, Mikkelsen J, Penttilä A, Hurme M, Karhunen PJ. Polymorphisms within the tumor necrosis factor locus and prevalence of coronary artery disease in middle-aged men. *Atherosclerosis* 2001; 154:691–697.

265. Karaca E, Meral Kayikçioğlu M, Onay H. The effect of interleukin-10 gene promoter polymorphisms on early-onset coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11: 285- 289.
266. Albush MM, Razan KK, Raed ADM. Effect of surgical and non-surgical periodontal debridement on vascular thrombotic markers in hypertensives. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013;17(3):324-329.
267. Johansson CS, Ravald N, Pagonis C, Richter A. Periodontitis in patients with coronary artery disease: An 8-year follow-up. *J Periodontol* 2014;85:417-425.
268. Heimonen A, Janket SJ, Kaaja R, Ackerson LK, Muthukrishnan P, Meurman JH. Oral inflammatory burden and preterm birth. *J Periodontol* 2009; 80(6):884-91.
269. Akman PT, Fentoğlu Ö, Yılmaz G, Arpak N. Serum plasminogen activator inhibitor-1 and tumor necrosis factor-alpha levels in obesity and periodontal disease. *J Periodontol* 2012; 83(8): 1057–62
270. Suvan J, D’Aiuto F, Moles DR. Association between overweight/obesity and periodontitis in adults. A systematic review. *Obes Rev* 2011; 12(5): 381–404
271. Doğan B, Fentoğlu Ö, Kırzioğlu FY, Kemer ES, Köroğlu BK, Aksu O, Çarsancaklı SA, Orhan, H. Lipoxin A4 and Neutrophil/Lymphocyte Ratio: A Possible Indicator in Achieved Systemic Risk Factors for Periodontitis. *Med Sci Monit* 2015;21: 2485–2493.
272. Soory M. Inflammatory Mechanisms and Redox Status in Periodontal and Cardiometabolic Diseases: Effects of Adjunctive Nutritional Antioxidants and Statins. *Infect Disord Drug Targets* 2012;12(4):301-15.
273. Monsarrat P, Vergnes JN, Blaizot A, Constantin A, de Grado GF, Ramambazafy H, Sixou M, Cantagrel A, Nabet C. Oral health status in outpatients with rheumatoid arthritis: the OSARA study. *Oral Health Dent Manag.* 2014;13(1):113-9.
274. Nesse W, Linde A, Abbas F, Spijkervet FK, Dijkstra PU. Dose-response relationship between periodontal inflamed surface area and HbA1c in type 2 diabetics. *J Clin Periodontol* 2009; 36: 295-300.
275. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Agustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontitis prevalence and severity in Indonesians with type 2 diabetes. *J Periodontol* 2011;82(4):550-557.
276. Susanto H, Nesse W, Dijkstra PU, Hoedemaker E, van Reenen YH, Agustina D, Vissink A, Abbas F. Periodontal inflamed surface area and C-reactive protein as predictors of HbA1c: a study in Indonesia. *Clin Oral Investig* 2012;16(4):1237-1242.
277. Iwasaki M, Taylor GW, Nesse W, Vissink A, Yoshihara A, Miyazaki H. Periodontal disease and decreased kidney function in Japanese elderly. *Am J Kidney Dis* 2012; 59 (2):202-209.

278. Mattila K, Vesanen M, Valtonen V. Effect of treating periodontitis on C-reactive protein levels: a pilot study. *BMC Infectious Diseases* 2002;2:30.
279. Saito T, Murakami M, Shimazaki Y, Oobayashi K, Matsumoto S, Koga T. Association between alveolar bone loss and elevated serum C-reactive protein in Japanese men. *J Periodontol* 2003; 74(12):1741-1746.
280. Deliargyris EN, Madianos PN, Kadoma W, Marron I, Smith SC Jr, Beck JD, Offenbacher S. Periodontal disease in patients with acute myocardial infarction: prevalence and contribution to elevated C-reactive protein levels. *Am Heart J* 2004;147(6):1005-1009.
281. Doggen CJ, Berckmans RJ, Sturk A, Manger Cats V, Rosendaal FR. C-reactive protein, cardiovascular risk factors and the association with myocardial infarction in men. *J Intern Med* 2000;248(5):406-414.
282. Sung KC, Suh JY, Kim BS, Kang JH, Kim H, Lee MH, Park JR, Kim SW. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *Am J Hypertens* 2003;16(6):429-433.
283. Fogacci MF, Barbirato DD, Amaral CD, da Silva PG, Coelho MO, Bertozi G, de Carvalho DP, Leão AT. No Association Between Periodontitis, Preterm Birth or Intrauterine Growth Restriction: Experimental Study in Wistar Rats. *Am J Obstet Gynecol* 2016 doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.008.
284. Bing XJ, Sun XJ, Shen GH, Xie H, Ma MY. Levels of IL-8, IL-10 in patients with chronic periodontitis and coronary heart disease. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2015; 24(5):598-601
285. Locker D, Slade GD, Murray H. Epidemiology of periodontal disease among older adults: a review. *Periodontology* 2000 1998; 16:16–33.
286. Burt BA. Periodontitis and aging: reviewing recent evidence. *J Am Dent Assoc* 1994; 125: 273-279.
287. Papapanou PN. Risk assessments in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *J Den Educ* 1998; 62: 822-839.
288. Liljestrand JM, Havulinna AS, Paju S, Männistö S, Salomaa V, Pussinen PJ. Missing Teeth Predict Incident Cardiovascular Events, Diabetes, and Death. *J Dent Res* 2015; 94(8): 1055-1062.
289. Vedin O, Hagström E, Budaj A, Denchev S, Harrington RA, Koenig W, Soffer J, Sritara P, Stebbins A, Stewart RH, Swart HP, Viigimaa M, Vinereanu D, Wallentin L, White HD, Held C; STABILITY Investigators. Tooth loss is independently associated with poor outcomes in stable coronary heart disease. *Eur J Prev Cardio*. 2015. pii: 2047487315621978.
290. Yetkin Ay Z, Çağlar F. Obezite Ve Periodontal Durum Arasındaki İlişkinin Antropometrik ve Biyoelektrik İmpedans Yöntemlerle İncelenmesi. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg* 2010;20(3):139-144.
291. Thornton-Evans G, Eke P, Wei L, Palmer A, Moeti R, Hutchins S, Borrell LN; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).

Periodontitis among adults aged ≥ 30 years - United States, 2009-2010. MMWR
Suppl. 2013 Nov 22;62(3):129-35.



ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Başak Temelli

Doğum Yeri ve Tarihi : 28.07.1989

EĞİTİM ÖĞRETİM YAPTIĞI KURUMLAR

Öğrenim Durumu	Okulun Adı	Başlama Tarihi	Bitiş Tarihi
İlkokul	Abay İÖO	1995	2000
Ortaokul	Abay İÖO	2000	2003
Lise	Gazi Anadolu Lisesi	2003	2007
1.Yükseköğretim	Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2007	2012

DOKTORA / İHTİSAS / SANATTA YETERLİK EĞİTİM DURUMU

1. Doktora/İhts./Sant.Yeterlilik Eğitimi Aldığı Yıllar	Aralık 2012	Halen
Yükseköğretim Kurumu	Süleyman Demirel Üniversitesi	
Enstitü		
Anabilim ve Bilim Dalı	Periodontoloji ABD	
Doktora İhts. Tez Başlığı	Periodontitis ile koroner arter hastalığı ilişkisinde sistemik inflamatuvar yük	

Temelli Başak, Yetkin Ay Z. Mukogingival cerrahi sonrası kanama kontrolünde Ankaferd® kullanımı: bir olgu nedeniyle. TPD 45. Bilimsel Kongresi ve25. Sempozyumu. 12-14 Kasım 2015, sayfa no: 188

Başak Temelli, Zuhul Yetkin Ay, Ercan Varol, Fatih Aksoy, Ersin Uskun. Periodontitisin Oluşturduğu Sistemik İnflamatuvar Yüklenmeyle Koroner Arter Hastalığı Arasındaki İlişki. TPD 45. Bilimsel Kongresi ve25. Sempozyumu. 12-14 Kasım 2015, sayfa no: 167

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Kararı

T.C
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

SAYI : 72867572/050/ 1161


21 Mart 2014

KONU : Etik Kurul Kararı

Sayın Doç. Dr. Zuhâl YETKİN
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Periodontitis ile koroner arter hastalığı ilişkisinde sistemik enflamatuvar yük” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 19.03.2014 tarih ve 38 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Mustafa AKÇAM
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

EKİ: 1 Adet Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

Doğu Yerleşkesi Morfoloji Binası 32260 - ISPARTA
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165
e-posta : tipetik@sdu.edu.tr İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr

Bilgi İçin : İbrahim Etem YETİŞEN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Periodontitis ile koroner arter hastalığı ilişkisinde sistemik enflamatuvar yük					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:38	Tarih: 19.03.2014					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.						
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mustafa AKÇAM					
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Fatih GÜLTEKİN	Tıbbi Biyokimya	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Metin TOPÇUOĞLU	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Yonca SÖNMEZ	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Kadir KARAKUŞ	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	Isparta Devlet Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İSTİFA
Uzman Dr. Kenan Ahmet TÜRKDOĞAN	Acil Tıp	Isparta Devlet Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	İSTİFA
Genel Sekreter Yrd Halil KARAKOÇ	Biyomedikal	SDU Rektörlüğü	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma